

УДК 576.31:612.438.1:616-053.31]578.825.12

DOI: 10.12737/article_5b976495bd8670.12380235

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**И.А.Андриевская¹, И.Н.Гориков¹, Л.М.Сомова², Н.А.Ишутина¹, Н.Н.Дорофиев¹**¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова», 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1**РЕЗЮМЕ**

Целью работы явилось изучение морфологического строения вилочковой железы у 36 доношенных новорожденных, которые погибли на 2-5 день жизни. В основную группу вошли 16 новорожденных, у которых серологическим методом и с помощью полимеразной цепной реакции диагностирована внутриутробная цитомегаловирусная инфекция. У детей этой группы выявлялись церебральная ишемия средней и тяжелой степени, субарахноидальные и перивентрикулярные геморагии, а также маркеры локальной и генерализованной форм врожденной инфекции. Группа сравнения была представлена 20 новорожденными с антенатальным онтогенезом, неосложненным острой респираторной и герпесвирусной инфекциями, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией у их матерей в период беременности. Причиной их смерти являлась родовая травма, интранатальная и постнатальная гипоксия. При описании неонатального тимуса обращалось внимание на следующие его особенности: общий план строения; структурные изменения капсулы железы; строение коркового и мозгового вещества; нарушение рыхлой волокнистой соединительной ткани и кровеносных сосудов органа. Установлено, что строение вилочковой железы в основной группе отличалось от такового в группе сравнения, прежде всего преобладанием новорожденных с увеличением и уменьшением массы органа. При росте массы тимуса нередко обнаруживались подкапсульные кровоизлияния, снижалась четкость границ или полностью стиралась граница между корковым и мозговым веществом, часто выявлялись участки делимфатизации коры, тельца Гассалья, заполненные детритом. Возрастал отек междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, отмечалось полнокровие, отек эндотелия и его десквамация в просвет кровеносных сосудов. Четко визуализировались скопления лимфоцитов в междольковой соединительной ткани. В случае снижения массы органа чаще регистрировались мелкие дольки, избыточное образование коллагеновых волокон в междольковой соединительной ткани, убыль лимфоцитов в корковом веществе и мелкие тельца Гассалья. Стимуляция роста тимуса может быть связана с прямым цитодеструктивным влиянием вируса и внутриутробного стресса, приводя-

щего к падению содержания кортизола. В угнетении роста органа иммунопоза важную роль играет длительная антенатальная антигенная стимуляция, более высокий уровень кортизола на фоне прогрессирующих альтеративных процессов в glanduloцитах коры супраренальных желез плода.

Ключевые слова: вилочковая железа, доношенные новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция.

SUMMARY**MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE THYMUS IN NEWBORNS WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION****I.A.Andrievskaya¹, I.N.Gorikov¹, L.M.Somova², N.A.Ishutina¹, N.N.Dorofienko¹**¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, Russian Federation

The aim of the work was to study the morphological structure of the thymus gland in 36 full-term newborns who died at the 2-5 day of life. The main group included 16 newborns who were diagnosed with intrauterine cytomegalovirus infection by the serological method and polymerase chain reaction. Cerebral ischemia of moderate and severe degree, subarachnoid and periventricular hemorrhages, as well as markers of local and generalized forms of congenital infection were revealed in children of this group. The comparison group was represented by 20 newborns with antenatal ontogenesis, uncomplicated by acute respiratory and herpes-virus infections, moderate and severe somatic and obstetric pathology in their mothers during pregnancy. The cause of their death was birth trauma, intranatal and postnatal hypoxia. In the description of the neonatal thymus, attention was paid to the following features: the general plan of the structure; structural changes in the capsule of the gland; the structure of the cortical and brain matter; violation of loose fibrous connective tissue and blood vessels of the organ. It was found out that the structure of the thymus gland in the main group was different from that in the comparison group, especially a predominance of neonates with increase and decrease in the organ mass. With the growth of the mass of the thymus there was frequently revealed sub-

capsular hemorrhage; the sharpness of borders decreased or completely disappeared between cortical and medullary substance; the areas of crust delymphatisation, Hassall's corpuscles filled with detritus were often identified. The edema of the interlobular loose fibrous connective tissue increased, the endothelial edema and its desquamation in the lumen of blood vessels were noted. Lymphocyte clusters in the interlobular connective tissue were clearly visualized. In the case of a decrease in the body mass, small lobules, excessive formation of collagen fibers in the interlobular connective tissue, the loss of lymphocytes in the cortical substance and small Hassall's bodies were more often recorded. Stimulation of thymus growth may be associated with the direct cytodestructive effect of the virus and intrauterine stress, leading to a drop in cortisol content. In the inhibition of immunopoesis growth, prolonged antenatal antigenic stimulation, higher level of cortisol against progressing alterative processes in glandulocyte of the cortex of suprarenal glands of the fetus play an important role.

Key words: thymus gland, full-term newborns, congenital cytomegalovirus infection.

Вилочковая железа у новорожденных принимает активное участие в формировании их иммунологической резистентности [1, 3, 4]. Несмотря на известную роль герпесвирусной инфекции в нарушении морфологии тимуса [2], до настоящего времени не установлен характер его структурных изменений при внутриутробной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Целью работы явилось изучение морфологического строения вилочковой железы у новорожденных с врожденной ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Изучалось морфологическое строение вилочковой железы у 36 погибших доношенных новорожденных при различных условиях внутриутробного развития. Основную группу составили 16 новорожденных, у которых отмечалась церебральная ишемия средней и тяжелой степени, гипертензионно-гидроцефальный синдром, псевдокисты сосудистого сплетения, субэпендимальные и субарахноидальные кровоизлияния, моноцитоз, везикулез, пневмония, гепатит и менингоэнцефалит. Развитие антенатальной вирусной агрессии происходило на фоне хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности и воспаления в провизорном органе (фуникулит, хориоамнионит, децидуит). Группа сравнения была представлена 20 новорожденными с антенатальным онтогенезом, неосложненным острой респираторной и герпесвирусной инфекциями, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией у их матерей в период беременности. Причиной их смерти являлась родовая травма, интранатальная и постнатальная гипоксия. Все дети в исследуемых группах погибли на 2-5 день после рождения.

Верификация врожденной вирусной инфекции про-

водилась с помощью выявления антител IgM к ЦМВ, четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ в парах мать-новорожденный, а также ДНК-возбудителя в пуповинной крови, носоглоточном аспирате и в цереброспинальной жидкости.

При аутопсии осуществляли забор участков тимуса, которые фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезжоживались в спиртах и заливались в парафин. Общий план строения органа изучали на гистологических срезах толщиной 5-7 мкм, после окрашивания гематоксилином Бемера-эозином. Для выявления коллагеновых волокон использовалась окраска по методу ван Гизона. При сравнении частоты альтернативного распределения признаков использовали точный критерий Фишера ($p_{\phi} < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологическая картина вилочковой железы у погибших основной группы отличалась от таковой в группе сравнения более выраженными альтеративными и дисциркуляторными изменениями. У детей, антенатально инфицированных вирусом цитомегалии, статистически достоверно чаще ($p_{\phi} < 0,05$) регистрировалось увеличение массы органа, мелкие дольки, геморрагии под капсулой органа, значительные отчетно-дистрофические изменения междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, а также соединительнотканного каркаса кровеносных сосудов (табл. 1, рис.). Возрастала частота ($p_{\phi} < 0,05$) визуализации резко выраженного полнокровия, отека эндотелиоцитов, а также десквамации клеток эндотелия в просвет сосудов. Только у новорожденных основной группы обнаруживали тимус, масса которого составляла менее 6 граммов (табл. 1).

Данные таблицы 2 и представленные рисунки свидетельствуют о том, что в вилочковой железе у погибших основной группы чаще, чем в группе сравнения ($p_{\phi} < 0,05$) наблюдалось снижение четкости границ и отсутствие границы между корковым и мозговым веществом, участки делимфатизации (рис. Г), мелкие тельца Гассалья (рис. Д), а также их дегенеративные формы, в центральной части которых обнаруживались эозинофильные массы, разрушенные ядра клеток и соли кальция (рис. Е).

Только у детей, внутриутробно инфицированных ЦМВ, выявлялись кровоизлияния в полость телец Гассалья. Частой морфологической находкой являлись участки скопления лимфоцитов в капсуле (рис. А) и междольковой соединительной ткани (рис. В), а также увеличение коллагеновых волокон в рыхлой волокнистой соединительной ткани между дольками тимуса (рис. Б).

При массе тимуса более 14 граммов под капсулой органа часто выявлялись мелкие геморрагии, стирались или отсутствовали границы между корковым и мозговым веществом, снижалось количество лимфоидных элементов, возрастала частота их деструктивных изменений, обнаруживались тельца Гассалья, в центральной части которых определялись фрагменты

ядер и соли кальция, отек соединительной ткани и резко выраженное полнокровие. Во внутриорганных венах и артериях преобладали крупные эндотелиоциты, а также десквамация эндотелиальных клеток в просвет кровеносных сосудов. В вилочковой железе массой менее 6 граммов четко визуализировались мел-

кие дольки, обилие коллагеновых волокон в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани и скопления лимфоцитов, снижение количества лимфоцитов в корковом веществе, а также мелкие тельца Гассала.

Таблица 1

Морфологическое строение вилочковой железы у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ (число случаев, абс.)

Показатели	Исследуемые группы		P _ф
	Сравнения (n=20)	Основная (n=16)	
Увеличение массы органа	2	9	<0,05
Снижение массы органа	-	5	-
Мелкие дольки	1	8	<0,05
Подкапсульные кровоизлияния	3	12	<0,05
Резко выраженный отек междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани	2	9	<0,05
Скопления лимфоцитов в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани	4	13	<0,05
Мелкие кровоизлияния в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани	6	7	>0,05
Резко выраженный отек периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани	5	8	>0,05
Резко выраженное полнокровие сосудов	1	9	<0,05
Выраженный отек эндотелия	4	14	<0,05
Значительная десквамация эндотелиоцитов	3	12	<0,05

Примечание: здесь и далее p_ф – степень достоверности различия между группами.

Таблица 2

Состояние коркового и мозгового вещества вилочковой железы у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ (число случаев, абс.)

Показатели	Исследуемые группы		P _ф
	Сравнения (n=20)	Основная (n=16)	
Снижение четкости границ между корковым и мозговым веществом	2	9	<0,05
Отсутствие границы между корковым и мозговым веществом	1	7	>0,05
Резко выраженная делимфатизация коркового вещества	1	8	<0,05
Мелкие тельца Гассала	1	9	<0,05
Крупные тельца Гассала	5	6	>0,05
Дегенеративные формы телец Гассала	2	10	<0,05
Кровоизлияния в тельца Гассала	-	4	-
Мелкие кровоизлияния в корковом веществе	3	7	>0,05

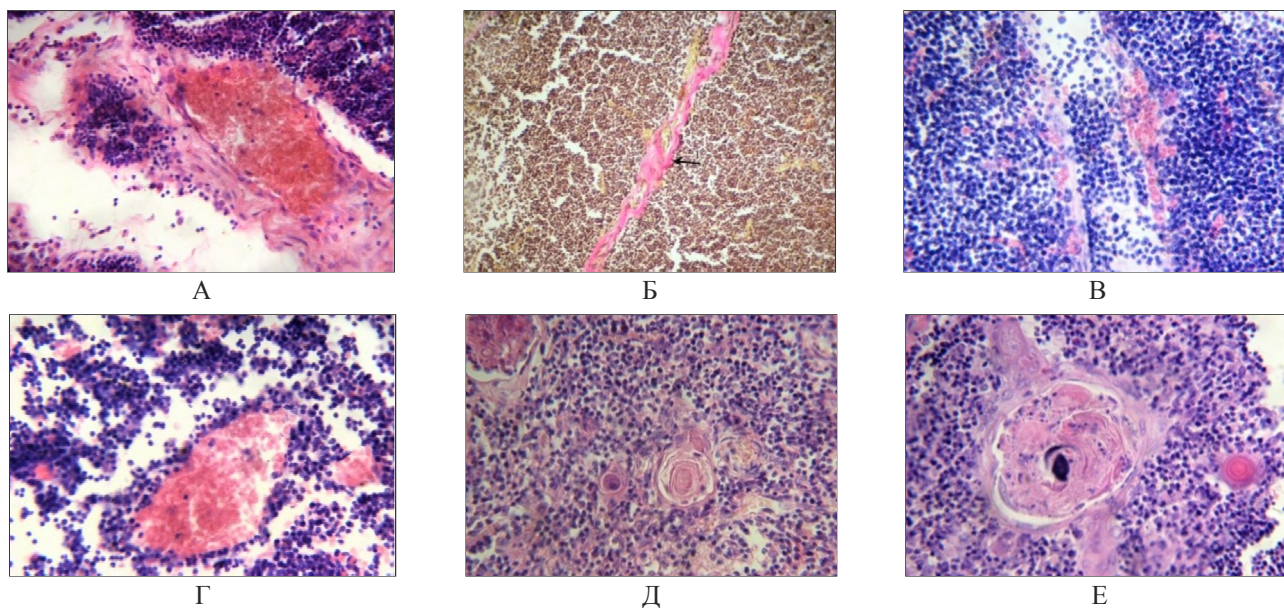


Рис. Вилочковая железа новорожденного с врожденной ЦМВИ, 5 дней. IgM к ЦМВ, ДНК+ к ЦМВ. Окраска гематоксилином Бемера-эозином. Ок. 10. Об. 40.

А. На фоне полнокровия сосудов и кровоизлияния в капсуле железы выявляются крупные скопления лимфоцитов.

Б. В междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани обнаруживается избыточное количество коллагеновых волокон (окраска по ван Гизону).

В. Выселение лимфоцитов в междольковую рыхлую соединительную ткань на фоне полнокровия сосудов.

Г. На фоне участков делимфатизации, резко выраженного полнокровия и расширения сосудов встречаются очаговые кровоизлияния.

Д. В корковом веществе среди лимфоцитов и единичных телец Гассалья определяются клетки с округлым, крупным гиперхромным ядром, окруженным ободком эозинофильной цитоплазмы.

Е. В мозговом веществе выявляются мелкие тельца Гассалья с гомогенным эозинофильным содержимым, а также крупные тельца Гассалья с деструктивно-измененными клетками и кальцификацией.

Показано, что внутриутробный стресс, в том числе и обусловленный хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, сопровождается повышением уровня кортизола в пуповинной крови [5, 10], а также развитием тимомегалии с акцидентальной трансформацией железы [3].

Обострение ЦМВИ у матерей в период беременности может индуцировать активацию системного воспалительного ответа у их потомства. Так, при генерализованной инфекции (сепсис) у новорожденных часто диагностируется акцидентальная инволюция вилочковой железы, которая проявляется картиной «звездного неба», в результате апоптоза и убыли лимфоцитов в корковом слое железы, увеличением телец Гассалья, среди которых встречаются морфологические формы с дезорганизацией, некротическими изменениями и кальцификацией. Длительное течение внутриутробной инфекции сопровождается снижением содержания лимфоцитов в корковом веществе и площади долек, конденсацией и дегенеративными изменениями телец Гассалья [6].

Таким образом, в патогенезе нарушения структурно-функционального состояния вилочковой железы важная роль отводится активации системного воспаления и развитию плацентита у их матерей в период беременности [7, 9], цитодеструктивному и токсическому влиянию ДНК вирусов на стероидогенез в гландулоци-

тах коры надпочечников [2], антигенной стимуляции [3], а также дисциркуляторным процессам в головном мозге и поражению диэнцефальной области, участвующих в регуляции синтеза гормонов в коре супраренальных желез [8]. Известно, что наиболее интенсивный рост вилочковой железы наблюдается у внутриутробного плода на 22-24 неделях гестации [1]. Поэтому врожденная ЦМВИ может не только стимулировать рост вилочковой железы, но и угнетать её развитие на фоне прямого контакта возбудителей с эпителиальными и соединительнотканскими элементами органа иммунопоэза, более высоких показателей кортизола, эндотоксикоза и цитокинемии [5, 7, 8].

Вышеуказанные морфологические изменения тимуса у доношенных с врожденной ЦМВИ могут снижать их иммунологическую резистентность и адаптационные реакции в постнатальном онтогенезе.

Выводы

1. У погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ в сопоставлении с детьми аналогичного возраста группы сравнения чаще наблюдается увеличение массы тимуса. Только на фоне данной антенатальной вирусной агрессии встречаются новорожденные с малой массой органа иммунопоэза. Особенности роста вилочковой железы у новорожденных могут быть обусловлены различной степенью вы-

раженности цитодеструктивного влияния возбудителя, нарушения стероидогенеза и «поломки» основных звеньев регуляции системы «кора фетальных надпочечников – тимус».

2. В вилочковой железе у доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ, в отличие от органа иммунопоэза у детей с онтогенезом, неосложненным острыми инфекционными и обострением хронических соматических заболеваний у их матерей в период гестации, часто встречается отек и повышение извитости коллагеновых волокон междольковой рыхлой соединительной ткани, резко выраженное полнокровие, отек эндотелиоцитов и их десквамация в просвет кровеносных сосудов. Это позволяет утверждать о нарушении обменно-трофической функции соединительной ткани и кровеносных сосудов, что затрудняет процесс доставки метаболитов к тимоцитам, усложняет процесс регуляции их роста и дифференцировки, а также межклеточную кооперацию.

3. При снижении массы тимуса у антенатально инфицированных вирусом цитомегалии доношенных новорожденных, в сопоставлении с таковым у детей группы сравнения, возрастает число мелких долек, избыточное коллагенообразование и скопление лимфоцитов в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, количество мелких единичных телец Гассала в корковом веществе. В перестройке морфологического строения железы, по-видимому, важную роль играет прямое и продолжительное опосредованное негативное влияние возбудителя инфекции на формирование её коркового и мозгового вещества.

4. Увеличение массы вилочковой железы у доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ, в сравнении с органом иммунопоэза детей аналогичного срока гестации, в антенатальном онтогенезе которых отсутствуют вирусные инфекции, среднетяжелая и тяжелая соматическая и акушерская патология у их матерей во время беременности, сопровождается мелкими кровоизлияниями под капсулой органа, снижением четкости или исчезновением границ между корковым и мозговым веществом, появлением участков делимфатизации, преобладанием деструктивных форм телец Гассала, альтернативных изменений тимоцитов, отеком, полнокровием и патологическими изменениями эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов. Нарушения структурной организации тимуса можно объяснить прогрессирующим угнетением стероидогенеза в фетальных надпочечниках в результате частого истончения коры и появления в ней аденоматозноподобных структур – маркеров более низкой гормональной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Исходы беременности, иммуноморфологическое состояние плаценты после острой респираторно-вирусной инфекции, перенесенной беременной, профилактика, лечение // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т.54, Вып.3.

С.12–18.

2. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции, и патоморфологические изменения в органах плода // Архив патологии. 2010. Т.72, №4. С.47–49.

3. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., Алиева А.А., Куш А.А., Парсегова Т.С., Фомина В.Л., Коноплева Т.Н. Вирусная инфекция среди причин мертворождения по материалам аутопсии и вирусологических исследований // Детские инфекции. 2011. Т.10, №2. С.8–14.

4. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: руководство для врачей. Т.2 / под ред. Т.Е.Ивановской, Б.С.Гусман. М.: Медицина, 1981. 288 с.

5. Рец Ю.В. Прогностическое значение регуляторных и адаптационных процессов в системе мать-плацента-плод в исходе беременности и родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т.7, №2. С.18–24.

6. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г., Милованов А.П., Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И. Системный воспалительный ответ новорожденных // Архив патологии. Приложение. Сепсис новорожденных. 2004. С.15–20.

7. Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Влияние плацентарного воспаления на развитие эндотелиальной дисфункции у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т.55, №6. С.13–19.

8. Сиротина О.Б. Роль ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии у детей в неонатальном периоде (лекция) // Дальневосточный медицинский журнал. 2000. №3. С.117–120.

9. Цинзерлинг А.В., Глуховец Н.Г. Проведение расширенных патологоанатомических исследований плодов и последов при поздних самопроизвольных выкидышах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. Т.39, №2. С.8–10.

10. Francisco R.P., Miyadahia S., Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries // Obstet. Gynecol. 2006. Vol.107, №5. P.1042–1048.

REFERENCES

1. Kosheleva N.G., Zubzhitskaya L.B. Pregnancy outcomes, immunomorphologic condition of placenta after ARV infection of pregnant woman. Prevention. Treatment. *Journal of obstetrics and women's diseases* 2005; 54(3):12–18 (in Russian).

2. Lutsenko M.T., Andriyevskaia I.A., Dovzhikova I.V. Morphofunctional characteristics of the fetoplacental complex in pregnant women with an exacerbation of herpes virus infection and pathomorphological changes in fetal organs. *Arkhiv patologii* 2010; 72(4):47–49 (in Russian).

3. Nisevich L.L., Talalaev A.G., Kask L.N., Alieva A.A., Kushch A.A., Parsegova T.S., Fomina V.L., Konopleva T.N. Virus Infection among the Causes of Stillbirth

According to Materials of Autopsy and Virologic Studies. *Detskie infektsii* 2011; 10(2):8–14 (in Russian).

4. Ivanovskaya T.E., Gusman B.S., editors. Pathological anatomy of fetal and child diseases (Vol.2). Moscow: Meditsina; 1981 (in Russian).

5. Rets Yu.V. The prognostic value of regulatory and adaptational processes in the system mother-placenta-fetus at the outcome of pregnancy and labor. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2008; 7(2):18–24 (in Russian).

6. Samsygina G.A., Shabalov N.P., Talalaev A.G., Milovanov A.P., Glukhovets N.G., Glukhovets B.I. Systemic inflammatory response of newborns. *Arkhiv patologii (Suppl. Neonatal Sepsis)* 2004: 15–20 (in Russian).

7. Sergeyeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S., Nesterenko S.N. Impact of placental inflammation

on the development of endothelial dysfunction in the newborn. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2010; 55(6):13–19 (in Russian).

8. Sirotina O.B. The role of ultrasound in the diagnosis of thymomegaly in children in the neonatal period. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2000; 3:117–120 (in Russian).

9. Tsinkerling A.V., Glukhovets N.G. Conducting advanced pathoanatomical studies of fetuses and afterbirths with late spontaneous miscarriages. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 1994; 39(2):8–10 (in Russian).

10. Francisco R.P., Miyadahia S., Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107(5):1042–1048. doi:10.1097/01.AOG.0000209192.00890.3a

Поступила 20.06.2018

Контактная информация

Ирина Анатольевна Андриевская,

доктор биологических наук, профессор РАН,

руководитель лаборатории механизмов

этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы

при неспецифических заболеваниях легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya,

PhD, DSc, Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru