

ИЗМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНЫМ ПАРАГРИППОМ 1 И 3 ТИПОВ

Т.В.Заболотских¹, А.А.Григоренко¹, И.Н.Гориков²¹Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95²Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Проводилось изучение эхоструктуры вилочковой железы у 43 новорожденных, в том числе на 34-36 неделях гестации (n=23) и 38-40 неделях гестации (n=20), а также морфологического строения тимуса у 39 погибших детей перинатального возраста с антенатальной парагриппозной инфекцией. Контролем являлись 55 здоровых новорожденных в возрасте 34-36 (n=25) и 38-40 (n=30) недель, а также 40 погибших детей на 34-36 и 38-40 неделях гестации от матерей, не имеющих острых и хронических инфекций в период беременности. Установлено, что внутриутробная парагриппозная инфекция у 23 детей 34-36 недель гестации по сравнению с контролем приводила к увеличению ширины тимуса до $2,6 \pm 0,08$ см, массы органа до $9,2 \pm 0,50$ г, объема железы до $6,6 \pm 0,37$ см³, а также отношения масса органа / масса тела ребенка до $0,34 \pm 0,02$. В контроле значения указанных параметров составили, соответственно, $2,2 \pm 0,05$ см ($p < 0,001$), $6,7 \pm 0,39$ г ($p < 0,001$), $0,24 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). У 17,4% недоношенных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов выявлялись признаки тимомегалии, которые не обнаруживались у здоровых новорожденных. Внутриутробное инфицирование вирусом у 20 пациентов 38-40 недельного возраста по сравнению со здоровыми детьми не сопровождалось достоверными изменениями морфометрических показателей вилочковой железы. Однако ультразвуковые маркеры тимомегалии определялись в 15% случаев. У недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными детьми в 8,7 раза чаще ($p < 0,05$) в паренхиме железы выявлялись мелкие гиперэхогенные включения. Полученные результаты позволяют утверждать, что при антенатальном парагриппе 1 и 3 типов более выраженные изменения эхоструктуры и морфологии вилочковой железы отмечались у недоношенных детей.

Ключевые слова: вилочковая железа, новорожденные, внутриутробный парагрипп 1 и 3 типов.

SUMMARY

THE CHANGES OF ULTRASOUND AND MORPHOLOGICAL CONSTITUTION OF THE THYMUS GLAND IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE PARAINFLUENZA OF 1 AND 3 TYPES

T.V.Zabolotskikh¹, A.A.Grigorenko¹, I.N.Gorikov²¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,

Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The study of the echostructure of the thymus gland in 43 newborns including those at 34-36 weeks of gestation (n=23) and of 38-40 weeks of gestation (n=20) as well as the morphological thymus constitution in 39 died children of the perinatal age with antenatal parainfluenza infection was done. The control group included 55 healthy newborns of 34-36 weeks (n=25) and 38-40 weeks of gestation (n=30) from mothers who did not have acute and chronic infections during pregnancy. It was found out that intrauterine parainfluenza infection in 23 children of 34-36 weeks of gestation in comparison with the control group led to the increase of the thymus width till 2.6 ± 0.08 sm, the organ weight till 9.2 ± 0.50 g, the gland volume till 6.6 ± 0.37 sm³, and also the ratio of the organ weight / the child's body weight till 0.34 ± 0.02 . In the control group the same parameters were 2.2 ± 0.05 sm ($p < 0.001$), 6.7 ± 0.39 g ($p < 0.001$), 0.24 ± 0.01 ($p < 0.001$), respectively. 17.4% of preterm babies with intrauterine parainfluenza 1 and 3 types had the signs of thymomegalia which were not revealed in healthy newborns. Intrauterine virus infecting in 20 patients of 38-40 weeks of gestation in comparison with healthy children was not followed by any changes of morphometric parameters of the thymus gland. But ultrasound markers of thymomegalia were identified in 15% of cases. Tiny hyperechogenic inclusions were found in gland parenchyma of preterm babies 8.7 times oftener ($p < 0.05$) in comparison with healthy babies. The obtained results allow to state that under antenatal parainfluenza of 1 and 3 types the preterm babies have more intensive changes of echostructure and morphology of the thymus gland.

Key words: thymus gland, newborns, intrauterine parainfluenza of 1 and 3 types.

Парагриппозная инфекция у женщин во II триместре гестации играет важную роль в развитии плацентарной недостаточности [4] и в инфицировании их потомства. Первостепенное значение в оценке иммунного статуса у новорожденных с отягощенным антенатальным анамнезом имеет ультразвуковое исследование их вилочковой железы [2, 6, 7, 9]. Целью настоящего исследования явилось изучение ультразвукового и морфологического строения вилочковой железы у новорожденных с внутриутробным

парагриппом 1 и 3 типов.

Материалы и методы исследования

Проводилось ультразвуковое исследование вилочковой железы у 103 детей перинатального возраста на 34-36 и 38-40 неделях гестации. Все новорожденные были разделены на 4 группы.

Группу 1 составили 25 детей 34-36 недельного возраста с массой тела 2500-3000 г от матерей с беременностью, не осложненной острыми вирусными инфекциями и обострением хронических заболеваний, а также акушерской патологией. Состояние здоровья детей по шкале Апгар на первой минуте оценивалось $8,1 \pm 0,15$ балла, а на пятой минуте – $8,4 \pm 0,14$ балла.

Во 2 группу вошли 23 новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов на 34-36 неделях гестации с оценкой по Апгар на первой минуте жизни $6,7 \pm 0,25$ баллов и на пятой минуте – $7,6 \pm 0,21$ баллов. Асфиксия средней степени тяжести отмечалась у 26,1%, анемия легкой степени – у 17,4%, везикулёз – у 13,0%, респираторный дистресс-синдром легкой степени – у 8,7%, церебральная ишемия легкой степени – 21,7%, церебральная ишемия среднетяжелой степени – у 26,1% пациентов.

Группа 3 была представлена 30 здоровыми детьми 38-40 недельного возраста от матерей с неосложненным течением беременности с показателями оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни $8,3 \pm 0,17$ и $8,4 \pm 0,14$ баллов, соответственно.

Группа 4 была сформирована 20 новорожденными 38-40 недельного возраста, инфицированными вирусом парагриппа 1 и 3 типов. Оценка по Апгар на первой минуте составила $6,8 \pm 0,26$ баллов, а на пятой минуте – $8,2 \pm 0,29$ баллов. У 20% обследованных диагностировалась асфиксия средней степени тяжести, у 10,0% – анемия легкой степени, у 5% – везикулёз, у 1% – конъюнктивит, у 10% – респираторный дистресс-синдром легкой степени, у 40% – церебральная ишемия легкой степени тяжести, а у 15% – церебральная ишемия среднетяжелой степени.

Исследование вилочковой железы проводилось в первые 3-7 суток в положении новорожденного на спине со слегка запрокинутой назад головой. Использовалось продольное и поперечное сканирование в области верхних отделов грудины. Изучение ультразвукового строения и органометрических параметров вилочковой железы у новорожденных проводилось на аппарате Sim-5000 Plus с датчиком 5 МГц по известной методике [2, 6, 7, 9]. Для проведения поперечного сканирования датчик устанавливали над грудиной. При измерении размеров органа у детей на 3-7 сутки после рождения использовалось продольное сканирование с установкой датчика по средней линии с его некоторым наклоном вправо (измерение правой доли) или с наклоном влево (оценка показателей левой доли тимуса). Во всех случаях определялись ширина (р, см), длина (l, см) и передне-задний размер (d, см) вилочковой железы. Затем вычисляли массу органа (М, г) по формуле: $M = 0,7 \times p \times l \times d$, где 0,7 – коэффициент для расчета величины массы вилочковой железы. Объем тимуса (V,

см³) определяли по формуле: $V = 0,5 \times p \times l \times d$, где 0,5 – коэффициент для определения объема тимуса [8].

Исследования всех новорожденных проводились с согласия их матерей и соблюдением требований Хельсинской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №266 от 19.06.03 МЗ и СР РФ.

Серологически парагрипп 1 и 3 типов у матерей во II триместре беременности диагностировали с помощью реакции торможения гемагглютинации при обнаружении четырехкратного роста титра антител к вирусу в парных сыворотках крови, полученных на 3-4 и 12-14 сутки заболевания [3, 5]. Антенатальная парагриппозная инфекция диагностировалась при росте титра антител к вирусу в 4 раза в сыворотках пуповинной крови у новорожденных, по сравнению с титром антител к возбудителю в сыворотке крови у их матерей в период родов. При проведении настоящего исследования использовались тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург.

С помощью ПЦР-анализа возбудитель инфекции выделяли из назофарингеального мазка у новорожденных.

Для исключения TORCH- инфекций в сыворотках крови у матерей и их новорожденных выявлялись специфические антитела IgG и антитела IgM к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1 типа и хламидийной инфекции с помощью реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Исследование негативного влияния внутриутробной парагриппозной инфекции на иммунную систему проводилось посредством оценки патоморфологических изменений вилочковой железы у погибших новорожденных на 34-36 неделях гестации (n=18) и на 38-40 неделях внутриутробного развития (n=21). Основной причиной их смерти являлась внутриутробная инфекция, которая клинически проявлялась лейкоцитозом, везикулёзом, пневмонией на фоне воспалительных изменений в плаценте (хориоамнионит и децидуит) и антенатальная гипоксия, обусловленная развитием компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (основная группа). Контролем явились погибшие новорожденные 34-36 недельного возраста (n=20) и на 38-40 неделях гестации (n=20) от матерей с отсутствием респираторной вирусной инфекции и обострения хронической соматической патологии в период беременности. Основной причиной смерти детей перинатального возраста являлись родовая травма и интранатальная асфиксия, а также острая внутриутробная гипоксия, обусловленная автомобильной и бытовой травмами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты у их матерей (контрольная группа). Измерение массы тимуса у погибших новорожденных осуществлялось на медицинских весах с точностью до 1 г. Кусочки органов фиксировали в 10% нейтральном формалине, обез-

воживали в спиртах и заливали в парафин. Обзорная микроскопия гистологических срезов вилочковой железы проводилась после их окрашивания гематоксилином Бемера-эозином, выявление коллагеновых волокон осуществлялось по Ван Гизону.

При характеристике структуры вилочковой железы обращалось внимание на следующие её особенности: 1) масса органа; 2) отек, утолщение капсулы железы и наличие подкапсульных геморрагий; 3) строение кровеносных сосудов капсулы (малокровие, полнокровие, тромбоз, лимфоциты в просвете); 4) увеличение количества коллагеновых волокон в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани; 5) появление скоплений лимфоцитов, не окруженных волокнистыми структурами, наличие мелких долек в капсуле или в центральной части между дольками вилочковой железы; 6) строение кровеносных сосудов междольковой рыхлой соединительной ткани (строение стенки, истончение, утолщение, фибриноидные изменения), малокровие, полнокровие, тромбоз; 7) соотношение коркового и мозгового вещества; 8) признаки делимфатизации коры; 9) количество, величина, локализация и строение телец Гассала; 10) строение кровеносных сосудов внутридольковых сосудов (истончение, утолщение стенки, расширение просвета, малокровие, полнокровие).

Определение достоверности различий значений

сравниваемых параметров между разными выборками проводилось с помощью непарного t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У новорожденных с неосложненной антенатальной вирусной инфекцией анамнезом вилочковая железа имела округлую форму, среднюю экзогенность и несколько нечеткие латеральные границы в результате наслоения медиального края легких. При этом нижняя граница органа не выявлялась на всём протяжении из-за близкого расположения крупных сосудов сердца. В вилочковой железе определялись мелкие точечные и линейные структуры. В одном случае определялось мелкое гиперэкзогенное включение. Из таблицы 1 видно, что у новорожденных 34-36 недельного возраста, инфицированных вирусом парагриппа 1 и 3 типов, по сравнению с контролем изменялись морфометрические показатели вилочковой железы. Отмечалось увеличение ширины, толщины, массы, объёма тимуса и величины отношения массы вилочковой железы к массе тела новорожденных. У 9 новорожденных (43,5%) четко визуализировались мелкие гиперэкзогенные включения с акустической тенью. Признаки тимомегалии (масса железы 11,0-13,5 г) определялись у 4 (17,4%) обследованных.

Таблица 1

Морфометрические показатели вилочковой железы у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов и здоровых детей на 34-36 неделях гестации (M±m)

Показатели	Здоровые новорожденные	Инфицированные новорожденные	p
Длина, см	3,5±0,09	3,7±0,11	>0,05
Ширина, см	2,2±0,05	2,6±0,08	<0,001
Передне-задний размер (толщина), см	1,2±0,03	1,3±0,03	>0,05
Масса, г	6,7±0,39	9,2±0,50	<0,001
Объём, см ³	4,9±0,28	6,6±0,37	<0,001
Отношение масса железы/масса тела	0,24±0,01	0,34±0,02	<0,001

У новорожденных 38-40 недель гестации с серологическими признаками внутриутробного парагриппа 1 и 3 типов на эхограмме регистрировалось увеличение только передне-заднего размера (толщины) вилочковой железы. В то же время длина, ширина, масса, объём органа, а также отношение масса тимуса/масса тела ребенка достоверно не изменялись по сравнению с таковыми у здоровых новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности (табл. 2). У 1 ребенка (5%) в железе определялось гиперэкзогенное включение. Из 25 новорожденных с антенатальной парагриппозной инфекцией у 3 (15%) диагностировались признаки тимомегалии с увеличением массы органа до 14,5-14,8 г.

У погибших новорожденных 34-36 недель гестации от матерей с беременностью, не осложненной вирусной инфекцией, под капсулой вилочковой железы редко обнаруживались мелкие единичные геморрагии.

Дольки были разделены между собой прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой часто наблюдалось увеличение коллагеновых волокон. Основу долек составляли отростчатые клетки и лимфоцитоподобные клеточные элементы. В последних выявлялось круглое ядро с расположением хроматина в виде небольших глыбок и небольшое количество цитоплазмы. Среди этих тимоцитов встречались клеточные элементы, соответствующие малым, средним и крупным лимфоцитам.

В дольках четко контурировались наружный, более широкий и внутренний темный корковый слой, в котором определялось значительное количество лимфоцитов. В центрально расположенном мозговом слое преобладали ретикулярные клеточные элементы и тельца Гассала, состоящие из 2-5 эпителиальных клеток. Выявлялись умеренно выраженные дистрофические изменения. Наряду с основными клеточными

формами, на периферии долек вилочковой железы четко контурировались единичные плазматические клетки. В капсуле железы и между дольками в просвете

кровеносных сосудов часто определялось незначительное скопление эритроцитов и единичные лимфоциты.

Таблица 2

Морфометрические показатели вилочковой железы у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов и здоровых детей на 38-40 неделях гестации ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые новорожденные	Инфицированные новорожденные	p
Длина, см	4,1±0,08	4,0±0,12	>0,05
Ширина, см	2,7±0,06	2,6±0,08	>0,05
Передне-задний размер (толщина), см	1,3±0,03	1,3±0,04	>0,05
Масса, г	9,9±0,35	9,8±0,65	>0,05
Объем, см ³	7,2±0,24	7,1±0,49	>0,05
Отношение масса железы/масса тела	0,29±0,01	0,30±0,02	>0,05

При внутриутробной парагриппозной инфекции у погибших новорожденных 34-36 недельного возраста под капсулой тимуса по сравнению с контролем возрастало количество мелких геморагий. Во всех случаях наблюдалась четко выраженная делимфатизация коры, которая сопровождалась стиранием границ между корковым и мозговым веществом. Изменялось количество и размеры телец Гассаля. Часто встречались тельца, в просвете которых определялись геморагии и отложение солей кальция. Внутри долек и в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани появлялись макрофаги. Отмечалось значительное нарушение соотношения коркового и мозгового вещества в дольках тимуса на фоне умеренного полнокровия сосудов, расположенных под капсулой органа, а также сосудов, локализованных в избыточно развитой междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани.

У большинства антенатально инфицированных новорожденных на 38-40 неделях гестации под капсулой вилочковой железы выявлялись многочисленные мелкие кровоизлияния. Диагностировалось более выраженное полнокровие сосудов и отек междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани. Обращали на себя внимание признаки активации, при которой наблюдалась умеренная делимфатизация коры. Редкой морфологической находкой в капсуле и в центральной части тимуса были мелкие дольки, которые были представлены только лимфоцитами и не имели телец Гассаля. В крупных дольках тимуса снижалось число телец Гассаля. Часто обнаруживались очаговые геморагии не только в мозговом веществе, в субкапсулярной зоне коры, но и в окружающей междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани. Встречались кровеносные сосуды, вокруг которых появлялись очаговые скопления лимфоцитов. В рыхлой волокнистой соединительной ткани капсулы органа и между его дольками отмечалось значительное разволокнение и избыточность коллагеновых волокон.

Таким образом, проведенное нами ультразвуковое и морфологическое исследование позволяет утвер-

ждать, что внутриутробная парагриппозная инфекция оказывает более выраженное негативное влияние на вилочковую железу у детей 34-36 недель гестации. Это может быть обусловлено активацией общей воспалительной реакции у матерей с плацентитом [10], токсическим влиянием вируса на механизмы регуляции стероидогенеза в коре надпочечников [1], антенатальной антигенной стимуляцией [10], а также дисэнцефальной, гипофизарной дисфункцией и надпочечниковой недостаточностью [8]. Изменение эхографических показателей и морфологической картины тимуса при внутриутробном парагриппе 1 и 3 типов к моменту рождения может снижать иммунологическую резистентность организма новорожденных при их адаптации в постнатальном периоде развития [2].

Выводы

1. При внутриутробном парагриппе 1 и 3 типов в вилочковой железе у новорожденных на 34-36 неделях гестации по сравнению со здоровыми детьми чаще диагностируется увеличение ширины, массы, объема, отношения масса тимуса/масса тела ребенка, а также мелкие гиперэхогенные включения, указывающие на более выраженный ответ органа на возбудитель инфекции и его альтеративные изменения. Морфологически это подтверждается более выраженным нарушением соотношения коркового и мозгового слоя в дольках железы, кровоизлияниями в тельца Гассаля, отложением в них солей кальция и значительным развитием рыхлой соединительной ткани между дольками и в капсуле органа.

2. На фоне антенатальной парагриппозной инфекции у новорожденных на 38-40 неделях гестации не наблюдается достоверного изменения размеров вилочковой железы, в которой редко выявляются единичные мелкие гиперэхогенные очаги. При гистологическом анализе диагностируется умеренная делимфатизация коркового вещества, снижается количество телец Гассаля, а также диагностируется более выраженное полнокровие и отек рыхлой волокнистой соединительной ткани между дольками и в капсуле вилочковой железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Состояние процессов стероидогенеза в системе мать-плацента-плод при обострении герпесной инфекции // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.65–68.
2. Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденных // Вопр. охраны мат. и дет. 1989. Т.34, №4. С.38–43.
3. Гориков И.Н. Фетоплацентарная недостаточность при гриппе А(Н3N2) у женщин во II триместре беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.22. С.44–49.
4. Клиническая картина парагриппа у женщин во II триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью / И.А.Горикова [и др.] // Дальневост. журн. инф. патол. 2008. №13. С.40–43.
5. Грипп. Руководство для врачей / под ред. Г.И.Карпухина. СПб.: Гиппократ, 2001. 360 с.
6. Метод ультразвукового сканирования в оценке состояния вилочковой железы у детей разного возраста / Л.Г.Кузьменко [и др.] // Педиатрия. 1994. №6. С.56–58.
7. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования / Л.Г.Кузьменко [и др.] // Педиатрия. 2002. №6. С.22–26.
8. Сиротина О.Б. Роль ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии у детей в неонатальном периоде (лекция) // Дальневост. мед. журн. 2000. №3. С.117–120.
9. Ультразвуковая диагностика в неонатологии / под

ред. И.В.Дворяковского, Г.В.Яцык. М.: Атмосфера, 2012. 168 с.

10. Цинзерлинг А.В., Глуховец Н.Г. Проведение расширенных патологоанатомических исследований плодов и последов при поздних самопроизвольных выкидышах // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1994. Т.39, №2. С.8–10.

REFERENCES

1. Andrievskaya I.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2004; 17:65–68.
2. Voevodin S.M. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1989; 34(4):38–43.
3. Gorikov I.N. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2006; 22:44–49.
4. Gorikova I.A., Blotskiy A.A., Gorikov I.N., Zavarzina E.V. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2008; 13:40–43.
5. Karpukhin G.I., editor. *Gripp [Influenza]*. St. Petersburg: Gippokrat; 2001.
6. Kuz'menko L.G., Bakhaeddin A.May., Neizhko L.Yu., Vakhrusheva S.I., Gerberg A.M. *Pediatrics* 1994; 6:56–58.
7. Kuz'menko L.G., Semenikhina K.N., Neizhko L.Yu., Semenikhina K.N., Sarker L. *Pediatrics* 2002; 6:22–26.
8. Sirotina O.B. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2000; 3:117–120.
9. Dvoryakovskiy I.V., Yatsyk G.V., editors. *Ultrazvukovaya diagnostika v neonatologii* [Ultrasound diagnostics in neonatology]. Moscow: Atmosfera; 2012.
10. Tsinerling A.V., Glukhovets N.G. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 1994; 39(2):8–10.

Поступила 24.09.2013

Контактная информация

Татьяна Владимировна Заболотских,
доктор медицинских наук, профессор, ректор,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurgma@list.ru

Correspondence should be addressed to

Tat'yana V. Zabolotskikh,
MD, PhD, Professor, Rector,
Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurgma@list.ru