

Л.В. Кулида, Л.П. Перетятко

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЛАЦЕНТЕ И ТИМУСЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА*ФГУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации*

ПОРІВНЯННЯ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПЛАЦЕНТІ І ТИМУСІ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ЕКСТРЕМАЛЬНО НИЗЬКОЮ МАСОЮ ТІЛА. Проведено зіставлення патоморфологічних змін у плаценті і тимусі 45 новонароджених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ). Комплексне патоморфологічне дослідження плаценти і тимуса включало органометрію, оглядову гістологію, гістохімію, трансмісійну електронну мікроскопію і морфометрію. На підставі порушення паренхіматозно-стромальних співвідношень у вилочковій залозі, зниження питомого об'єму і щільності розташування тимоцитів у всіх морфофункціональних зонах у 12 дітей діагностовано дисплазію тимуса. При цьому в аномальних за формою плацентах виявлені гіпоплазія органа II-III ступеня, крайове прикріплення пупкового канатика, гіповаскуляризація і постзапальний склероз проміжних і термінальних ворсин на тлі недорозвинення адаптивних та компенсаторних процесів. Достовірно зниження тиміко-масового коефіцієнта до 0,002 у. о. зменшення питомих обсягів кіркової і мозкової речовини і зниження експресії CD1a і CD3 T-лімфоцитів стало структурною основою ретардантного типу дисхронії тимуса у 33 новонароджених з ЕНМТ. У плацентах, що мають пряме відношення до дітей даної групи, діагностовані гіпоплазія I ст., базальний і паріетальний децидуїт, судинно-стромальний вилузит і хронічні порушення плодового кровообігу з частковою компенсацією порушених метаболічної та бар'єрної функцій органа.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЛАЦЕНТЕ И ТИМУСЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА. Проведено сопоставление патоморфологических изменений в плаценте и тимусе 45 новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Комплексное патоморфологическое исследование плаценты и тимуса включало органометрию, обзорную гистологию, гистохимию, трансмиссионную электронную микроскопию и морфометрию. На основании нарушения паренхиматозно-стромальных соотношений в вилочковой железе, снижения удельного объема и плотности расположения тимоцитов во всех морфофункциональных зонах у 12 детей диагностирована дисплазия тимуса. При этом в аномальных по форме плацентах обнаружены гипоплазия органа II-III степени, краевое прикрепление пупочного канатика, гиповаскуляризация и поствоспалительный склероз промежуточных и терминальных ворсин на фоне недоразвития адаптивных и компенсаторных процессов. Достоверное снижение тимико-веса коэффициента до 0,002 у. е., уменьшение удельных объемов коркового и мозгового вещества и снижение экспрессии CD1a и CD3 T- лимфоцитов явились структурной основой ретардантного типа дисхронии тимуса у 33 новорожденных с ЭНМТ. В плацентах, имеющих прямое отношение к детям данной группы, диагностирована гипоплазия I ст., базальный и париетальный децидуит, сосудисто-стромальный виллузит и хронические нарушения плодового кровообращения с частичной компенсацией нарушенных метаболической и барьерной функций органа.

COMPARISON OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN PLACENTA AND THYMUS OF NEWBORNS WITH EXTREMELY LOW BODY WEIGHT. Comparison of pathomorphological changes in a placenta and thymus of 45 newborns with extremely low body weight (ELBW). Complex pathomorphological research of a placenta and thymus included organometry, survey histology, histochemistry, transmission electronic microscopy and morphometry. On the basis of disorder of parenchymatose-stromal parities in hymus, decrease in specific volume and arrangement density of thymocytes in all morphofunctional zones for 12 children was diagnosed dysplasia of thymus. Thus in abnormal placentae under the form the hypoplasia of organ of the II-III degree, a regional attachment of umbilical funicle, hypovascularisation and a postinflammatory sclerosis of intermediate and terminal villies and retardation of adaptive and compensation processes were found out. Authentic decrease in of tymico-weight factor to 0,002 mus. un. reduction of specific volumes of cortical and brain substance and decrease in expression CD1a and CD3 T - lymphocytes were a structural basis of restandard type of fhyms dyschronia in 33 newborns with ELBW. In the placentae having a direct relation to children of this group, the hypoplasia I st. was is diagnosed, basal and parietal decyduit, vessel-ctromal vilusit and chronic disorders of fetus circulation with partial compensation of the broken metabolic and barrier functions of body.

Ключові слова: новонароджені з екстремально низькою масою тіла, тимус, дисхронії, плацентарна недостатність.

Ключевые слова: новорожденные с экстремально низкой массой тела, тимус, дисхронии, плацентарная недостаточность.

Key words: newborns with extremely low body weight, thymus, dyschronia, placenta insufficiency.

ВВЕДЕНИЕ. Одной из основных причин высоких показателей перинатальной заболеваемости и смертности детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении является инфекционная патология, которая занимает ведущее место и в структуре причин невынашивания беременности в 22-27 недель [1, 2].

Развитие внутриутробного инфицирования тесным образом связано с морфо-функциональным состоянием последа и органов иммуногенеза плода. Иммунная система плода функционирует в сложных условиях. Являясь одной из регуляторных систем, она, с одной стороны, обеспечивает стабильное состояние внутреннего гомеостаза плода, а с другой,

подвергаясь антигенным атакам, должна реагировать на эти воздействия, реализуя свои адаптационные возможности [3, 4, 5]. Длительное влияние инфекционного агента в условиях хронической плацентарной недостаточности приводит к нарушению клеточно-тканевой дифференцировки и истощению компенсаторных и резервных возможностей органов иммунной системы плода. К настоящему времени накоплено немало данных о плацентарно-плодовых взаимоотношениях при перинатальных повреждениях центральной нервной системы, синдроме задержки развития плода и крайне скудно представлены сведения о структурных особенностях плаценты и тимуса при внутриутробном инфицировании. В связи с этим проведено сопоставление патоморфологических изменений в плаценте и центральном органе иммунной системы у новорожденных при невынашивании беременности в 22-27 недель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ структурных особенностей 45 плацент и тимуса осуществлен на органном, тканевом, клеточном и ультраструктурном уровнях с использованием органометрии, обзорной гистологии, элективных методов окраски (по ван Гизону, толуидиновым синим, PAS-реакция), иммуногистохимии (определение экспрессии CD1a, CD3 Т-лимфоцитов на замороженных срезах тимуса), трансмиссионной электронной микроскопии и морфометрии. Группу контроля составили 30 плодов и плацент после индуцированного прерывания беременности в 22-27 недель по медико-социальным показаниям. Основной причиной смерти новорожденных исследуемой группы явились врожденная пневмония (38), сочетание врожденной пневмонии с внутрижелудочковыми кровоизлияниями II-III степени (13), в 3 случаях диагностирован врожденный сепсис и в 2 – язвенно-некротический энтероколит. Наряду с инфекционными заболеваниями у детей с ЭНМТ при рождении выявлена фоновая патология в виде ретардантного типа дисхроний развития надпочечников, поджелудочной, щитовидной желез и коры больших полушарий головного мозга.

Средний возраст матерей составил 28 лет. Предшествующие беременности у женщин в 62,5 % случаев завершились медицинским абортom, в 25 % – самопроизвольными выкидышами ранних и поздних сроков. Из экстрагенитальной патологии диагностированы хронический пиелонефрит (18), анемия (15) и нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу (12). Настоящая беременность у 28 женщин протекла на фоне кольпита (12) и бактериального вагиноза (16), у 8 – осложнилась такими формами гестоза, как водянка (5) и нефропатия I и II степени тяжести (3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. У 33 детей (I гр.) с ЭНМТ при рождении тимус имел типичную форму, напоминающую лист тимьяна, при этом у 19 новорожденных линейные размеры левой доли превышали таковые правой, а в 9

случаях в области перешейка определялись дополнительные дольки округлой формы от 0,5 до 1,0 см в диаметре. В тимических дольках удельный объем коркового вещества (57,45 %) доминировал над мозговым. Увеличение объема коркового вещества сопровождалось полуторократным, по сравнению с группой контроля, увеличением кортико-медулярного коэффициента (2,57), что явилось убедительным подтверждением замедленной дифференцировки долек на корковое и мозговое вещество. Вновь образованные дольки тимуса были ограничены широкими междольковыми прослойками соединительной ткани со сниженным содержанием мукополисахаридов и гликогена. Эпителиальные клетки субкапсулярной зоны не формировали сплошного наружного клеточного слоя. В кариолемме ретикулоэпителиальных клеток (РЭК) определялись глубокие инвагинаты, в ядрах – субмембранная локализация крупноглыбчатого хроматина, в цитоплазме – снижение количества вакуолей и лизосом, уменьшение объема гранулярного эндоплазматического ретикула и прогрессирующая деструкция крист митохондрий. Ультраструктурные перестройки в РЭК сопровождаются уменьшением количества CD1a, CD3 Т-лимфоцитов.

Для внутренней кортикальной зоны тимических долек характерны хаотичность расположения клеточных элементов и снижение объема Т-лимфоцитов ((72,23±0,42)%). Среди ретикулоэпителиальной сети в мозговом веществе долек тимуса выявлялись темные и светлые эпителиальные клетки, участвующие в формировании телец Гассала, удельный объем которых ((1,65±0,07)%) был достоверно (p<0,05) ниже соответствующего показателя в группе сравнения. Таким образом, снижение тимикового коэффициента до 0,002 ед., уменьшение удельных объемов коркового и мозгового вещества в сочетании с увеличением количества долек с замедленной кортико-медулярной дифференцировкой и снижением экспрессии CD1a и CD3 Т-лимфоцитов составили структурную основу ретардантного типа дисхронии развития тимуса.

Глубококондоношенные дети с ретардантным типом дисхронии тимуса внутриутробно развивались в условиях субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности, структурной основой которой явились гипоплазия плаценты I степени, базальный и париетальный децидуит смешанной вирусно-бактериальной этиологии, сосудисто-стромальный виллизит с вторичной гиповаскуляризацией и склерозом стромы ворсин, а также хронические расстройства плодового кровообращения в виде ишемических инфарктов. Частичная компенсация нарушения метаболической и барьерной функции плаценты осуществлялась за счет преждевременного созревания терминальных ворсин и структурной перестройки трофобластического эпителия в виде его очаговой пролиферации, гиперплазии микровилл на наружной поверхности синцитиот-

рофобласта, увеличения количества митохондрий овальной формы, вакуолей с хлопьевидным содержимым и цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума.

У 18 новорожденных с ЭНМТ (2 гр.) выявлены аномалии формы тимуса в виде трезубца и трилистника с превалированием линейных размеров левой доли. В трех случаях обнаружена эктопическая локализация тимуса в паренхиме щитовидной железы и мягких тканях шеи. Диагностирована гипоплазия тимуса (масса $(2,09 \pm 0,36)$ г) и более чем двукратное уменьшение паренхиматозно-стромального коэффициента (1,28). Паренхиматозно-стромальный дисбаланс в вилочковой железе сочетался с резким уменьшением тимоцитов во всех морфофункциональных зонах органа, со снижением удельного объема и плотности расположения клеток в субкапсулярной (13,9 кл.) и внутренней кортикальной (23,3 кл.) зонах, а также с увеличением до 48 мкм диаметра телец Гассалья за счет кистозной трансформации последних на фоне снижения их удельного объема ($(2,63 \pm 0,09)\%$).

При дисплазиях развития тимуса в плацентах, имеющих прямое отношение к этим детям, диагностированы гипоплазия плацент II-III степени, краевое прикрепление пупочного канатика, гиповаскуляри-

зация и поствоспалительный склероз стромы в сочетании с нарушением созревания ворсин и увеличением удельной доли фибриноида (3,14 %) в базальной децидуальной оболочке последа и зонах деструкции эпителия ворсин на фоне недоразвития компенсаторных процессов. Указанные выше патоморфологические изменения в плаценте явились морфологическим субстратом хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности.

Выводы. Таким образом, персистирующее внутриутробное инфицирование плодов в первом и втором триместрах беременности сопровождается нарушением клеточно-тканевой дифференцировки тимуса с формированием ретардантного и диспластического типов дисхроний развития органа. Дисхронии тимуса сочетаются с патоморфологическими изменениями в плаценте, составляющими структурную основу хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ. Иммуногистохимическое исследование провоспалительных маркеров в плаценте и выявление особенностей дифференцировки лимфоцитов и их микроокружения у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – №4. – С. 8 – 11.

2. Клинико-морфологические параллели при невынашивании беременности в анамнезе у женщин с микствирусной контаминацией эндометрия / Старостина Т.А. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 6. – С. 4 – 8.

3. Дубровин, М.М., Дубровина Е.С., Румянцев А.Г.

Развитие иммунной системы плода // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 67–71.

4. Карта заселения органов иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В-лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса / З.С. Хлыстова, С.П. Шмелева, И.И. Калинина и др. // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 80 – 82.

5. Guseinov S. H. New data on thymus pathophysiology in children / Guseinov S. H., Alijev M. I., Kurbanov T. H. // Thymus. – 2000. – Vol. 18. – P. 83 – 111.