

УДК 616.438-091.8-053.31-001.8-02:618.3-06-022-036.12

О.Н. Плитень

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ И ИМЕЮЩИХСЯ У МАТЕРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ НА ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

В результате проведенного гистологического исследования тимуса плодов и новорожденных, подвергшихся влиянию хронической антенатальной гипоксии, и от матерей, беременность которых протекала на фоне хронической инфекционной патологии, выявлено, что микроскопические изменения ткани тимуса при воздействии обоих факторов однотипны и проявляются акцидентальной трансформацией тимуса. Установлено, что инфекционная патология матери, по сравнению с хронической антенатальной гипоксией, является более тяжелым повреждающим фактором, приводящим к усилению акцидентальной трансформации тимуса.

Ключевые слова: тимус, морфология, плод, новорожденный, антенатальная гипоксия, инфекционная патология матери, акцидентальная трансформация тимуса.

Беременность и роды являются наиболее естественными и физиологическими событиями в человеческой жизни, однако эти основополагающие процессы подвержены многочисленным эндо- и экзогенным воздействиям. Причины, негативно влияющие на течение беременности и родов, столь многообразны, что трудно найти фактор, который не мог бы способствовать нарушению их гармоничного течения [1, 2].

Известно, что основы здоровья человека закладываются в раннем онтогенезе, поэтому заболевания плода и новорожденного могут негативно сказываться на всей последующей жизни [3–6], а нередко ведут к смерти плода и новорожденного.

На фоне низкой рождаемости показатель перинатальной смертности, хотя и имеет тенденцию к снижению, все же остается достаточно высоким. Так, по данным ВОЗ, частота перинатальной смертности колеблется в разных странах от 20 до 50 на 1000 рождений и зависит от целого ряда факторов и причин [6]. Основными причинами перинатальной смертности являются внутриутробная гипоксия, асфиксия, врожденные аномалии развития плода, инфекционные заболевания, осложнения беременности и родов [7–10].

Самой частой причиной хронического неблагополучия эмбриона, плода и новорожденного является гипоксия. За последние годы выделены различные этиологические факторы и отдельные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития гипоксии плода. Исследование факторов риска данного осложнения беременности показало, что их влияние на плаценту и плод не является специфическим и связано, главным образом, с развитием перинатальной гипоксии, сопровождающейся гемодинамическими и метаболическими нарушениями в фетоплацентарной системе [11, 12].

Эффекты антенатальной гипоксии на организм зависят от сроков и тяжести ее воздействия, индивидуальной толерантности и срока внутриутробного развития [1]. У детей, перенесших в анамнезе антенатальную гипоксию, регистрируют задержку физического развития, изменение баланса висцеральных систем и биогенных аминов, морфологические и функциональные повреждения мозга, сердца, легких и др. [13].

Наличие у беременной женщины латентной, хронической инфекции является существенной причиной возникновения различных осложнений во время течения бере-

менности, родов, широкого спектра перинатальной патологии. Носительство хронических инфекций у матери во время беременности способствует длительной внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода и приводит к нарушению формирования адекватного иммунного ответа новорожденного [14, 15].

Иммунная система является интегрирующей и, наряду с центральной нервной и эндокринной системами, участвует в поддержании гомеостаза организма ребенка и установлении оптимального баланса во взаимоотношениях с окружающей средой. Иммунные механизмы, по-видимому, участвуют в патогенезе основных заболеваний перинатального периода и во многом обуславливают возможность полноценной реабилитации заболевшего ребенка.

Известно, что к моменту рождения доношенного плода у него уже сформирована иммунная система. Несмотря на то, что в отношении ее зрелости единого мнения в доступной литературе нет, ни у кого не вызывает сомнения способность иммунной системы новорожденных детей реагировать на антигенное воздействие четко выраженными иммунными реакциями [16, 17]. Особое место в иммунной системе новорожденного занимает центральный орган – тимус, необходимый для развития всей иммунной системы, а также для становления и поддержания иммунологической компетенции организма в дальнейшем онтогенезе [17, 18]. Из всех органов лимфоидной системы тимус выделяется чрезвычайной лабильностью своей морфологической структуры в детском возрасте. Реактивные морфологические изменения в тимусе возникают легко и быстро. Эти реактивные изменения органа были подмечены J. Hammar (1929) и названы им акцидентальной инволюцией (от лат. accidents – случайность), поскольку случайной является не инволюция органа, а причина, вызвавшая этот процесс. Сущность таких изменений вилочковой железы состоит в том, что ее размеры и вес уменьшаются в течение нескольких суток и даже часов от начала действия стрессора [19]. Акцидентальная трансформация (инволюция) тимуса является закономерным его ответом, имеющим стереотипный фазовый характер, отражающий функциональную активность структурных элементов тимуса. Встречается у детей при многих заболеваниях, причем степень ее тем

больше, чем длительнее и тяжелее течет заболевание.

О значении акцидентальной трансформации в нарушениях иммунологического гомеостаза нет единого мнения. Не исключено, что повреждение тимуса наступает вторично в связи с массивной и длительной антигенной стимуляцией. Но возможно и участие нуклеопротеидов (их значительный расход, в частности, при голодании, хронических болезнях, инфекциях, тяжелых травмах, изнуряющей мышечной работе, интоксикациях, лучевой болезни [19]) распадающихся тимочитов в информации лимфоидной ткани о состоянии иммуногенеза.

Результаты многолетних исследований, проводимых на кафедре патологической анатомии ХНМУ, убедительно свидетельствуют о том, что при крупноплодии и задержке внутриутробного развития, сахарном диабете 1-го типа и ВИЧ-инфекции матери формируются существенные морфологические изменения в органах иммуногенеза, в том числе в тимусе, развивающегося плода [18, 20–22]. Однако сведения о влиянии хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на органы иммунной системы плода и новорожденного в научной литературе немногочисленны, что открывает перспективы начатого нами исследования «Влияние плодово-материнской инфекции на эмбриогенез и фетогенез потомства (клинико-морфологическое исследование)».

Цель настоящего исследования – выявить влияние хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на гистологические особенности тимуса плодов и новорожденных.

Материал и методы. Материалом исследования служила ткань тимуса, взятая во время проведения аутопсий плодов и новорожденных, гистологические препараты которой, окрашенные гематоксилином и эозином, подвергались обзорной микроскопии. Исследуемый материал разделен на три группы: 1-я (контрольная) группа (5 случаев) – плоды и новорожденные, смерть которых наступила в результате острой гипоксии, обусловленной острым нарушением маточно-плацентарного кровообращения; 2-я (5 случаев) – плоды и новорожденные, подвергшиеся воздействию хронической антена-

тальной гипоксии (анемия, преэклампсия легкой степени у матери) и 3-я (7 случаев) – плоды и новорожденные от матерей с инфекционной патологией (инфекции мочевыводящей, половой систем и др. – пиелонефрит, бактериальный вагиноз, уреоплазмоз, герпес, листериоз). Для оценки микроскопических изменений в тимусе использовали схему морфогенеза акцидентальной трансформации тимуса Т.Е. Ивановской [23].

Результаты и их обсуждение. Оценка микроскопических изменений в тимусе плодов и новорожденных контрольной группы показала, что гистологическая картина соответствовала преимущественно I фазе (3 случая – 60 %) либо I–II фазам акцидентальной трансформации тимуса (2 случая – 40 %).

В отнесенных к I фазе случаях обнаруживалась умеренная гиперплазия тимуса, обусловленная пролиферацией лимфобластов и макрофагов субкапсулярной зоны с расширением коркового слоя, появлением так называемой картины «звездного неба», или «дырчатого просветления». Проллиферативные процессы сопровождалась полнокровием органа, отеком междольковой соединительной ткани, активизацией эндотелия мелких сосудов.

II фаза характеризовалась гнездовой убылью лимфоцитов коркового слоя, налипанием их на макрофаги и последующим фагоцитозом. Видны были зоны умеренного опустошения коры и одновременно очаговые скопления лимфоцитов, очевидно, возникающие от того, что часть лимфоцитов, которая находится как бы на дне ячеек (вместилищ), образованных отростками звездчатых эпителиальных клеток-«нянек», сохраняется дольше. Со стороны тимических телец (телец Гассалья) в этой фазе особых изменений не наблюдалось, хотя их количество могло несколько увеличиваться.

В случаях, отнесенных к I–II фазам, в тимусе встречались зоны с гистологической картиной, характерной и для I фазы, и для II фазы акцидентальной трансформации.

Во 2-й группе (плоды и новорожденные, подвергшиеся воздействию хронической антенатальной гипоксии) микроскопическое строение ткани тимуса соответствовало большей частью I–II фазам акцидентальной трансформации (4 случая – 80 %), а в одном случае (20 %) – II–III фазам, где гистологическая картина местами соответствовала

II фазе, местами III фазе акцидентальной трансформации.

III фаза характеризовалась дальнейшей убылью лимфоцитов из коркового слоя (при сохранности их в мозговой зоне), что приводило к его истончению либо полному исчезновению в отдельных участках и к начинающемуся коллабированию ретикулярной сети долек. При этом возникала инверсия слоев – мозговое вещество оказывалось богаче лимфоцитами, чем корковое, и поэтому при окраске гематоксилином и эозином выглядело темнее (в норме – наоборот). Количество мелких телец Гассалья нарастало, они располагались не только в мозговом, но и в корковом слое, отмечалось появление немногочисленных тимических телец среднего и крупного размера. В просвете некоторых телец Гассалья можно было видеть погибающие лимфоциты в стадии рексиса. Некоторые тельца подвергались гиалинозу или кератинизации. Тяжи междольковой соединительной ткани утолщались и обильно инфильтрировались гранулоцитами.

В 3-й группе (плоды и новорожденные от матерей с инфекционной патологией) микроскопические изменения в тимусе также соответствовали I–II фазам акцидентальной трансформации (4 случая – 57,15 %), но в трех (42,85 %) случаях – II–III фазам.

IV и V фазы акцидентальной трансформации тимуса в нашем исследовании обнаружены не были.

Таким образом, в ходе микроскопического исследования ткани тимуса нами выявлены однотипные изменения, однако в 1-й (контрольной) группе плодов и новорожденных, смерть которых наступила в результате острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения, гистологическая картина тимуса соответствовала преимущественно I фазе акцидентальной трансформации тимуса; во 2-й группе плодов и новорожденных, подвергшихся воздействию хронической антенатальной гипоксии, соответствовала, главным образом, I–II фазам, а в 3-й группе обнаружено значительное количество случаев со II–III фазами акцидентальной трансформации.

I фазу акцидентальной трансформации тимуса раньше было принято считать как бы контрольной, соответствующей изначальному состоянию нормальной тимической дольки (Т.Е. Ивановская, 1968). Однако в дальнейшем было экспериментально доказано, что в условиях антигенной стимуляции в I фазе про-

исходит усиленная пролиферация лимфобластов субкапсулярной зоны, что приводит к увеличению массы органа [24–26]. Вероятно, в результате кратковременности воздействия этиологического фактора – острой гипоксии плода при остром нарушении маточно-плацентарного кровообращения – в 1-й группе, выступающей в роли контроля, в значительной части случаев встречается картина акцидентальной трансформации тимуса только I фазы.

Во 2-й и 3-й группах встречаются как I–II, так и II–III фазы акцидентальной трансформации тимуса, однако большее количество случаев со II–III фазами в 3-й группе плодов и новорожденных от матерей с инфекционной патологией по сравнению со 2-й группой плодов и новорожденных, подвергшихся воздействию хронической антенатальной гипоксии, скорее всего свидетельствует о более тяжелом повреждающем действии инфекционного фактора. Тем не менее, следует отметить, что при всем разнообразии повреждающих факторов, по-видимому, одним из универсальных патогенетических механизмов их повреждающего действия на плод является гипоксия.

Литература

1. Заднипряный И.В. Применение антигипоксантов в коррекции антенатальной гипоксии с позиций ее морфофункциональных особенностей (обзор литературы) / И.В. Заднипряный, Т.П. Сатаева // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 13–21.
2. Влияние различных вариантов гипоксии на количество крысят в помете и на их соматометрические показатели (экспериментальное исследование) / В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, М.С. Мирошниченко [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3 (64). – С. 91–94.
3. Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты / А.А. Баранов // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 4. – С. 5–7.
4. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология: Руководство для врачей / Н.В. Кобозева, Ю.А. Гуркин. – Л.: Медицина, 1986. – 312 с.
5. Ранние сроки беременности (1-е изд.) / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: МИА, 2005. – 448 с.
6. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 2004. – 449 с.
7. Баринев Е.Х. Профилактика неблагоприятных исходов в неонатологии – важная проблема современного здравоохранения / Е.Х. Баринев, Б.М. Муздыбаев, П.О. Ромодановский // Актуальные вопросы судебной медицины и права : Сб. научн.-практ. работ. – Казань, 2011. – Вып. 2. – С. 17–21.
8. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция: руководство для врачей / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.
9. Савельева Г.Н. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности / Г.Н. Савельева, Л.Г. Сичинова, О.Б. Панина // Южно-Российский медицинский журнал. – 1999. – № 2–3. – С. 15–18.

Выводы

1. В ходе проведенного микроскопического исследования ткани тимуса плодов и новорожденных, подвергшихся влиянию хронической антенатальной гипоксии, и от матерей, беременность которых протекала на фоне хронической инфекционной патологии, выявлены однотипные гистологические изменения, а именно акцидентальная трансформация тимуса, которая является стереотипным ответом на различные неблагоприятные воздействия, но, в свою очередь, может и способствовать развитию иммунодефицитного состояния.

2. Инфекционная патология матери является более тяжелым повреждающим фактором, приводящим к усилению акцидентальной трансформации тимуса.

Перспективой дальнейших исследований является проведение гистохимических, иммуногистохимических, морфометрических исследований тимуса плодов и новорожденных, подвергшихся влиянию хронической антенатальной гипоксии, и от матерей, беременность которых протекала на фоне хронической инфекционной патологии.

10. Перинатальная смертность: причины, факторы риска, пути снижения / В.В. Симрок, Ю.Н. Слепичко, Т.П. Жмурко, А.А. Аверина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 280–282.
11. Шевченко Л.И. Влияние гипоксических состояний различного генеза на развитие плода и течение раннего неонатального периода у новорожденных / Л.И. Шевченко, Т.К. Знаменская, Е.В. Розова // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 1. – С. 113–118.
12. Семенников М.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики внутриутробной гипоксии и прогнозирование перинатального исхода у беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Семенников М.В.; ГОУ высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Челябинск, 2007. – 24 с.
13. Зубков В.В. Особенности раннего неонатального периода и первого года жизни детей, родившихся у матерей с плацентарной недостаточностью инфекционного генеза / В.В. Зубков, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 13–17.
14. Перинатальные инфекции : практическое пособие / под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М. : МИА, 2005. – 318 с.
15. Новикова О.Н. Состояние здоровья и медиаторы иммунного ответа у новорожденных при внутриутробном инфицировании / О.Н. Новикова, Г.А. Ушакова, Г.В. Вавин // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 59–63.
16. Ивановская Т.Е. Морфология лимфоидной системы в перинатальном периоде при антигенном воздействии / Т.Е. Ивановская, Л.Е. Кокшунова // Архив патологии. – 1979. – Т. 41, вып. 10. – С. 15–22.
17. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека / З.С. Хлыстова. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
18. Яковцова А.Ф. Иммунная система плода человека при крупноплодии и ЗВРП / А.Ф. Яковцова, И.В. Сорокина, И.Е. Алещенко. – Харьков: Антика, 2004. – 216 с.
19. Возрастная физиология: Учеб.-метод. пособие / под ред. Ю.М. Досина. – Минск: БГПУ, 2006. – 266 с.
20. Сорокина И.В. Иммунофенотипические особенности лимфоидной популяции тимуса плодов с признаками задержки внутриутробного развития от матерей, страдающих сахарным диабетом 1 типа / И.В. Сорокина, Л.С. Куприянова // Вісник Української стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7, вип. 4 (20). – С. 291–294.
21. Сорокина И.В. Морфологические особенности тимусов умерших детей в возрасте от 1 до 6 месяцев от ВИЧ-инфицированных матерей / И.В. Сорокина, С.А. Шерстюк // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 12–15.
22. Сорокина И.В. Морфологические особенности тимуса плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией / И.В. Сорокина, Д.И. Галата // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 203–205.
23. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство для врачей: в 2-х томах. Изд. 2-е перераб. и доп. / под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. – М.: Медицина, 1989. – Т. 2. – 415 с.
24. Юрина Н.А. Особенности микро- и ультраструктуры тимуса и его реактивности в постнатальном онтогенезе / Н.А. Юрина, Л.С. Румянцева // Физиология, морфология и патология тимуса: Сб. научн. трудов. – М., 1986. – С. 4–7.
25. Ельцинская М.П. Цитопатология тимуса при экспериментальной туберкулезной инфекции / М.П. Ельцинская, В.В. Ерохин // Физиология, морфология и патология тимуса: Сб. научн. трудов. – М., 1986. – С. 51–54.
26. Влияние полипептидов тимуса и костного мозга на морфофункциональное состояние вилочковой железы крыс после стрессорного воздействия / И.И. Гринцевич, Т.К. Супиев, И.М. Воропанов и др. // Изв. АН КССР. Сер. биол. – 1988. – № 3. – С. 88–93.

О.М. Плітень

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ІСНУЮЧИХ У МАТЕРІ ХРОНІЧНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ РІЗНИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ НА ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТИМУСА ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО

В результаті проведеного гістологічного дослідження тимуса плодів і новонароджених, що зазнали впливу хронічної антенатальної гіпоксії, і від матерів, вагітність яких протікала на тлі хронічної інфекційної патології, виявлено, що мікроскопічні зміни тканини тимуса при дії обох чинників однотипні і виявляються акцидентальною трансформацією тимуса. Встановлено, що інфекційна патологія матері в порівнянні з хронічною антенатальною гіпоксією є більш важким ушкоджуючим чинником, що приводить до посилення акцидентальної трансформації тимуса.

Ключові слова: тимус, морфологія, плід, новонароджений, антенатальна гіпоксія, інфекційна патологія матері, акцидентальна трансформація тимуса.

О.Н. Pliten

INFLUENCE OF CHRONIC ANTENATAL HYPOXIA AND MATERNAL CHRONIC INFECTIOUS DISEASES OF VARIOUS ORGANS AND SYSTEMS ON HISTOLOGICAL FEATURES OF FETUS AND NEWBORN THYMUS

As a result of histological examination of the thymus of fetuses and newborns exposed to the influence of chronic antenatal hypoxia and from mothers, which pregnancy occur on the background of chronic infectious diseases, it was found that microscopic changes of the thymus tissue under the influence of both factors are similar and appear of accidental transformation of the thymus. It was established that maternal infectious pathology, as compared with antenatal chronic hypoxia, is more severe damaging factor resulting strengthening accidental transformation of the thymus.

Key words: thymus, morphology, fetus, newborn, antenatal hypoxias, infectious pathology of mothers, accidental transformation of thymus.

Поступила 06.04.15