

УДК 616.438-091.5-053.3-036.8

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИМУСА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СЛУЧАЕВ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ

А.В. Журавлева, О.Н. Гуськова, А.А. Иванова, А.И. Муравьева
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Кафедра патологической анатомии

Научный руководитель - к.м.н., доцент О.Н. Гуськова

Резюме. Влияние стресса инициирует глубокие изменения в иммунном статусе. Интерес морфологов вызывает реакция на стресс центрального органа иммуногенеза – тимуса. Цель исследования: изучить морфологические характеристики вилочковой железы у детей, умерших в неонатальный и период грудного возраста. Материалы и методы: изучены 34 протокола патологоанатомических вскрытий детей, умерших на первом году жизни в ДОКБ за 2022 год. Проведен анализ по критериям периода постнатального развития ребенка, в котором наступил летальный исход, гестационного возраста и массы тела при рождении, причинам смерти, морфологическим характеристикам вилочковой железы. В 94,2% эпизодов смерть младенцев наступила в неонатальный период: 19 (55,8%) новорожденных умерли в ранний неонатальный период, 13 (38,2%) – в поздний. Из 34 умерших младенцев шестеро родились доношенными с гестационным возрастом 37-41 неделя, 28 – недоношенными. Срок гестации при рождении у троих детей не был указан, у 17 детей составил – 22-28 недель, у пятерых – 29-31 неделя, у двоих – 32-34 недели, одного новорожденного – 35-36 недель. Среди умерших недоношенных 21 ребенок при рождении имели экстремально низкую массу тела, четверо – очень низкую, двое – низкую. Первоначальной причиной младенческой смерти в одном случае явилась родовая травма, в четырех – тяжелые пороки внутриутробного развития, в двух – глубокая недоношенность, одном – генерализованная цитомегаловирусная инфекция, в 24 – двусторонняя пневмония. В 100% случаев младенческой смерти по результатам посмертного патологоанатомического исследования были выявлены признаки акцидентальной инволюции тимуса: у 44,1% умерших морфологические изменения соответствовали второй фазе, у 32,3% были верифицированы признаки субатрофии вилочковой железы. По результатам макро- и микроскопического исследования аутопсийного материала не удалось установить взаимосвязь между акцидентальной инволюцией тимуса, механизмом смерти и типом танатогенеза.

Ключевые слова: младенческая смерть, тимус, акцидентальная инволюция, морфологические характеристики, патологоанатомическое исследование.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE THYMUS ACCORDING TO THE INFANT MORTALITY CASES AUTOPSY

A.V.Zhuravleva, O.N. Guskova, A.A. Ivanova, A.I. Muravyeva

Tver State Medical University, Tver, Russia

Department of Anatomic Pathology

Scientific supervisor - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.N. Guskova

Summary. The influence of stress initiates profound changes in the immune status. Morphologists are interested in the reaction to stress of the thymus as the central organ of immunogenesis. Purpose: to study the morphological characteristics of the thymus of children who died in neonatal and infancy. Materials and methods: we studied 34 autopsy reports of children died in the first year of life in the Hospital for 2022. The analysis was carried out according to the criteria of the period of postnatal development, gestational age and body weight at birth, causes of death, morphological characteristics of the thymus. In 94.2% of episodes, the death of infants occurred in the neonatal period: 19 (55.8%) newborns died in the early neonatal period, 13 (38.2%) – in the late

one. Six infants were born with a gestational age of 37-41 weeks, 28 were born prematurely. The gestation period at birth in three children was not specified, in 17 children it was 22-28 weeks, in five – 29-31 weeks, in two – 32-34 weeks, in one newborn – 35-36 weeks. 21 children had extremely low body weight at birth, 4 had very low body weight, and two had low body weight. The initial cause of infant death in one case was birth trauma, in four cases – severe congenital malformations, in two cases – deep prematurity, in one case – generalized cytomegalovirus infection, in 24 cases – bilateral pneumonia. In 100% of infant death cases according to the results of postmortem examination, signs of accidental thymus involution were revealed: in 44.1% of the deceased, morphological changes corresponded to the second phase, in 32.3%, signs of subatrophy of the thymus were verified. According to the results of macro- and microscopic examination of autopsy material, it was not possible to establish a relationship between accidental thymus involution, the mechanism of death and the type of thanatogenesis.

Keywords: infant mortality, thymus, accidental involution, morphological characteristics, autopsy examination.

Введение. Не смотря на активное внимание современных исследователей к изучению механизмов координации нервной, иммунной и эндокринной систем под действием различных повреждающих факторов, постстрессовые иммуномодуляционные изменения в растущем организме остаются наименее изученными [1,2]. Установлено, что влияние стресса инициирует глубокие изменения в иммунном статусе [3,4]. В связи с этим, интерес морфологов обоснованно вызывает реакция на стресс центрального органа иммуногенеза – тимуса.

Вилочковая железа (ВЖ) закладывается раньше, чем все остальные лимфоидные органы. Основные структуры тимуса формируются в период с седьмой по двенадцатую недели внутриутробного развития. К 18-й неделе эмбриогенеза тимус является структурно сформированным органом [4]. Претерпевая в эмбриональный период онтогенеза несколько пиков роста, масса вилочковой железы доношенного плода к моменту рождения составляет в среднем 4,8 г, к концу первого года жизни удваивается (по другим источникам – утраивается) и достигает своего максимума в соотношении со всеми внутренними органами. С конца первого года жизни начинается возрастная инволюция тимуса [5].

Наряду с возрастной, возможна акцидентальная инволюция тимуса (АИТ), впервые описанная в 1905–1906 гг. J. A. Hammar в виде резкого уменьшения массы железы, вызванного влиянием на организм человека, прежде всего детского, различных заболеваний, травм, голодания, охлаждения. В 1936 г. H. Selye, выдвинув теорию об общем адаптационном синдроме, экспериментально воспроизвел «синдром болезни» и продемонстрировал, что влияние стрессового фактора всегда сопровождается увеличением массы и активности надпочечников в сочетании с атрофией (сморщиванием) тимуса. Патогенез приобретенного уменьшения массы вилочковой железы связывают с развившейся в ответ на стрессовое воздействие гиперпродукцией глюкокортикостероидов клетками коры надпочечников, инициирующей апоптоз кортизол-чувствительных тимических лимфоцитов [6].

Наиболее частыми причинами АИТ считаются инфекционные заболевания, особенно желудочно-кишечного тракта, тяжелые сливные пневмонии, менингоэнцефалит, сепсис, местные нагноительные процессы (флегмоны, остеомиелит), злокачественные опухоли [6,7]. Выраженность регрессии лимфоидной ткани органа коррелирует с продолжительностью заболевания [7]. Установлено, что медикаментозная терапия глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами вызывает альтерацию лимфоцитов и приводит к коллапсу паренхимы ВЖ с исходом в атрофию. В медицинской литературе при описании резкого уменьшения размеров и массы ВЖ, помимо термина «акцидентальной инволюции», встречаются такие определения, как «субатрофия» и «атрофия» [8,9]. По канонам адаптационных патологических процессов атрофия имеет обратимый характер, а инволюция – необратимый. Однако, сведения об интерферентном влиянии спонтанной регрессии вилочковой железы на течение основного заболевания, а также на танатогенез в случаях летального исхода, в литературе отсутствует.

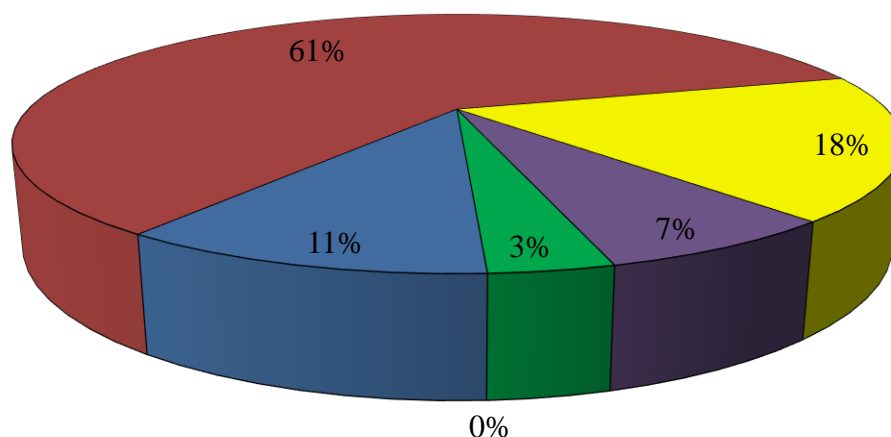
Цель исследования: изучить морфологические характеристики вилочковой железы у детей, умерших в неонатальный и период грудного возраста.

Материалы и методы: из архива патологоанатомического отделения ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница» за 2022 год изучены 67 протоколов патологоанатомических вскрытий. После распределения материала на случаи ante-, интра- и постнатальной смерти, из третьей группы для анализа были отобраны случаи младенческой смертности. Критериями исключения из выборки явились верифицированные иммунодефицитные состояния и врожденная гипоплазия вилочковой железы. В сформированной группе исследованы период постнатального развития ребенка, в котором наступил летальный исход, гестационный возраст новорожденного и масса тела при рождении, причина смерти, морфологические характеристики вилочковой железы умерших детей.

Результаты исследования и обсуждение. Из 67 летальных исходов, зафиксированных в 2022 году в ДОКБ, смерть детей в возрасте до 1 года наступила в 34 случаях, что составило 50,7%.

Распределение случаев по периодам постнатального развития ребенка, в котором наступил летальный исход, показал, что в 94,2% эпизодов смерть младенцев наступила в неонатальный период. В раннем неонатальном периоде умерли 19 (55,8%) новорожденных, в позднем – 13 (38,2%). У двоих детей (5,8%) exitus lethalis констатирован в грудном периоде на сроках 39 и 61 сутки.

Из 34 умерших младенцев шестеро родились доношенными с гестационным возрастом 37-41 неделя, 28 – недоношенными. Из них срок гестации при рождении у троих детей не был указан, у 17 детей составил – 22-28 недель, у пятерых – 29-31 неделя, у двоих – 32-34 недели, одного новорожденного – 35-36 недель. Распределение случаев летальных исходов недоношенных младенцев по гестационному возрасту при рождении представлено на рисунке 1.



■ Без указания срока гестации ■ 22-28 нед ■ 29-31 нед ■ 32-34 нед ■ 35-36 нед

Рисунок 1. Распределение случаев летальных исходов недоношенных младенцев по гестационному возрасту при рождении

При анализе массы тела при рождении в группе умерших младенцев все доношенные дети родились с нормальной массой тела. Из родившихся недоношенными: 21 ребенок имел экстремально низкую массу тела, четверо – очень низкую, двое – низкую. У всех новорожденных, родившихся недоношенными, прижизненно и посмертно были диагностированы морфологические признаки незрелости.

Первоначальной причиной младенческой смерти в одном случае явилась родовая травма, в четырех – тяжелые пороки внутриутробного развития, в двух – глубокая недоношенность, одном – генерализованная цитомегаловирусная инфекция, в 24 – двусторонняя пневмония без установленного этиологического фактора.

Любые варианты трансформации ВЖ, развивающиеся в раннем возрасте и сопровождающиеся изменением ее клеточности в сторону увеличения или уменьшения, по мнению большинства отечественных исследователей, следует относить к акцидентальной инволюции, как проявлению адаптационного синдрома в ответ на стрессовое воздействие, или как пограничные состояния, обусловленные морфофункциональной, чаще временной, «незрелостью» органа [2,8].

Морфогенез АИТ в современной медицинской литературе представляется последовательно сменяющимися фазами, макро- и микроскопические признаки которых представлены в таблице 1 [2,5,9].

Таблица 1.

Морфологические проявления АИТ

Морфологические характеристики	Фазы АИТ				
	1	2	3	4	5
Масса ВЖ	Увеличение на 50% и более	Без динамики	Уменьшение	Прогрессирующее уменьшение	Атрофия
Архитектоника	Не нарушена	Не нарушена	Инверсия слоев	Коллапс долек	Склероз и липоматоз стромы
Кровенаполнение Отек	++	+++	Не выражены	Не выражены	Склероз и запустевание сосудов
	+	++			

Клеточный состав	Интенсивное накопление лимфобластов в субкапсулярной зоне	Замедление пролиферации лимфоцитов, приток макрофагов	Опустошение коры, увеличение числа телец Гассалья	Опустошение корковой и медуллярной зон, малочисленные лимфоциты	Преобладание ретикуло-эпителия, атрофия и обызвествление телец Гассалья
------------------	---	---	---	---	---

В соответствии с вышеизложенным, в 100% случаях младенческой смерти по результатам посмертного патологоанатомического исследования были выявлены признаки АИТ. Распределение наблюдений младенческой смерти по фазам АИТ, полу и возрасту умерших детей представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение наблюдений по возрасту, полу умерших младенцев и фазам АИТ

Фазы АИТ	Всего наблюдений (n = 34)	Постэмбриональный период онтогенеза						Масса тимуса (г)
		Неонатальный				Грудной (до 1 года)		
		ранний (до 7 сут)		поздний (до 28 сут)				
		М	Ж	М	Ж	М	Ж	
1	5 (14,7%)	2	1	1	1	-	-	5-23
2	15 (44,1%)	4	5	3	2	1	-	3-20
3	2 (5,9%)	-	-	-	2	-	-	5-7
4	11 (32,3%)	3	3	2	2	-	1	2-5
5	1 (3,0%)	1	-	-	-	-	-	2
Всего		19		13		2		

Наибольшее число летальных исходов (44,1%) сопровождалось морфологическими признаками 2 фазы АИТ. В 32,3% летальных исходов младенцев верифицированы признаки субатрофии ВЖ. При анализе механизма и непосредственной причины смерти младенцев морфофункциональных признаков системной воспалительной реакции или синдрома активации макрофагов не зафиксировано, что позволяет высказать предположение об отсутствии интерферентного влияния выявленных изменений тимуса на течение основного заболевания и прямого эффекта лимфоидной ткани вилочковой железы на танатогенез. Однако, с нашей точки зрения, морфологическое исследование тимуса без сопоставления с функциональными изменениями реактивности Т-звена иммунной системы не позволяют объективно оценить роль АИТ в развитии фатальных изменений в премортальном периоде. Данный вопрос требует дальнейшего комплексного изучения.

Выводы:

1. В 100% случаях младенческой смерти по результатам посмертного патологоанатомического исследования были выявлены признаки АИТ.
2. В 70,6% случаев первоначальной причиной смерти младенца явилась двусторонняя пневмония.
3. По результатам макро- и микроскопического исследования аутопсийного материала не удалось установить взаимосвязь между акциденатальной инволюцией тимуса, механизмом смерти и типом танатогенеза.

Список литературы

1. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть I) / Ю. И. Ровда, А. В. Ведерникова, И. В. Силантьева, Н. Н. Миняйлова. – Текст: непосредственный // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – № 4. – С. 59-69.

2. Стресс и лимфоциты / Н.М.Киселева, Л.Г. Кузьменко, М.М Нкане Нзола. – Текст: непосредственный // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 137-143.
3. Акцидентальная инволюция тимуса при действии нейрогенных и психогенных стрессоров / М. Ю. Капитонова, А. И. Краюшкин, О. В. Федорова [и др.]. - Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 6. – С. 46-47.
4. Тимус при врожденном пороке сердца / Н. П. Логинова, В. А. Четвертных, В. А. Лопатина, Т. А. Щеголева. - Текст: непосредственный // Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 228-229.
5. Карпин В.А. Частный анализ хронического патологического процесса: аутоиммунные болезни. Достижения современных естественных наук. - Текст: непосредственный // Журнал «Успехи современного естествознания». – 2005. – № 6 – С. 21-24
6. Овсянникова, Д. Ю. Основы клинической иммунологии и аллергологии детского возраста: учебное пособие/ Д.Ю. Овсянникова. — Москва: РУДН, 2022. – С. 136
7. Структурные изменения тимуса и иммунный статус в динамике осложненного течения острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста / Л.Г. Кузьменко, Н.А. Тюрин, Н.И.Петрук [и др.]. - Текст: непосредственный // Детские инфекции. – 2005. –Т.4, №1. – С 25–29
8. Manchanda S, Bhalla AS, Jana M, Gupta AK. Imaging of the pediatric thymus: clinicoradiologic approach. World J Clin Pediatr. – 2017. – Т. 6, №1. – P.10-23. DOI: 10.5409/wjcp.v6.i1.10
9. Ansari AR, Liu H. Acute thymic involution and mechanisms for recovery. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2017. – Т.65, №5. – P. 401-420. DOI: 10.1007/s00005-017-0462-x.