

УДК 612.438:616-053.31]616.921.5

DOI: 10.12737/23254

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ГРИПП А(Н3N2) В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ****И.Н.Гориков, М.Т.Луценко***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Изучалось ультразвуковое строение вилочковой железы у 109 доношенных новорожденных на 3-5 сутки жизни. Все обследованные были разделены на 4 группы. Первую группу (контрольную) составили 30 здоровых новорожденных 38-40 недельного возраста от матерей с физиологическим течением беременности. Во вторую группу вошли 28 новорожденных, матери которых на ранних сроках гестации перенесли грипп А(Н3N2) с титрами антител 1:4-1:16, в третью – 26 детей 38-40 недельного возраста от матерей, перенесших в первом триместре беременности грипп А(Н3N2) с титрами антител 1:8-1:32, в четвертую – 25 новорожденных от матерей, перенесших на ранних сроках гестации грипп А(Н3N2) с титрами антител 1:32-1:128. У детей во второй и третьей группах по сравнению с первой не обнаруживались достоверные изменения органомерических показателей иммунного органа. У новорожденных четвертой группы длина вилочковой железы уменьшалась до  $3,8 \pm 0,11$  см, ширина до  $2,4 \pm 0,06$  см, масса до  $8,6 \pm 0,53$  г и объём органа до  $6,0 \pm 0,37$  см<sup>3</sup>. В первой группе данные параметры составили, соответственно,  $4,2 \pm 0,09$  см ( $p < 0,05$ ),  $2,8 \pm 0,05$  см ( $p < 0,001$ ),  $10,5 \pm 0,37$  г ( $p < 0,01$ ),  $7,4 \pm 0,25$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ ). Это указывало на угнетение органогенеза тимуса у детей с антенатальным анамнезом, отягощенным гриппом А(Н3N2) с титром антител 1:32-1:128 у их матерей на ранних сроках гестации.

*Ключевые слова:* вилочковая железа, доношенные новорожденные, грипп А(Н3N2), титры противовирусных антител, первый триместр беременности.

**SUMMARY****ULTRASOUND CHARACTERISTIC OF THYMUS GLAND IN MATURE NEWBORNS FROM MOTHERS WITH INFLUENZA A(H3N2) IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY****I.N.Gorikov, M.T.Lutsenko***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Ultrasound characteristic of thymus gland was studied in 109 mature newborns at the 3-5th days of life. All the examined patients were divided into 4 groups. The first group (control) included 30 healthy newborns of 38-40 weeks from mothers with physiologic course of pregnancy. The second group had 28 newborns whose mothers at early stages of gestation suffered influenza

virus A(H3N2) with antibody titer 1:4-1:16; in the third group there were 26 children of 38-40 weeks from mothers who suffered in the first trimester of pregnancy influenza virus A(H3N2) with antibody titer 1:8-1:32; the fourth group consisted of 25 newborns from mothers who suffered at early stages of gestation influenza virus A(H3N2) with antibody titer 1:32-1:128. The children in the second and the third group in comparison with the first one did not have any changes of organometric parameters of the immune organ. In the newborns of the fourth group the length of the thymus gland decreased till  $3.8 \pm 0.11$  cm, the width till  $2.4 \pm 0.06$  cm, the mass till  $8.6 \pm 0.53$  g and the volume of the organ till  $6.0 \pm 0.37$  cm<sup>3</sup>. In the first group these parameters were  $4.2 \pm 0.09$  cm ( $p < 0.05$ ),  $2.8 \pm 0.05$  cm ( $p < 0.001$ ),  $10.5 \pm 0.37$  g ( $p < 0.01$ ),  $7.4 \pm 0.25$  cm<sup>3</sup> ( $p < 0.01$ ), respectively. This suggests the suppression of organogenesis of thymus in children with antenatal anamnesis burdened with influenza virus A(H3N2) with antibody titer 1:32-1:128 in their mothers at early stages of gestation.

*Key words:* thymus gland, full term newborn, influenza A(H3N2), antibody titers, pregnancy, the first trimester of pregnancy.

У женщин с гриппом А(Н3N2) в первом триместре беременности регистрируются нарушения Т- и В-клеточного иммунитета [2], а также механизмов его регуляции [3]. Известно, что воздействие неблагоприятных факторов на формирование вилочковой железы на ранних сроках антенатального онтогенеза приводит к изменению иммунологической резистентности у потомства в постнатальном периоде развития [10]. Однако до настоящего времени не установлены изменения иммунного органа у новорожденных, индуцированные гриппозной инфекцией у их матерей на ранних сроках гестации.

Цель работы – дать ультразвуковую характеристику вилочковой железы у доношенных новорожденных от матерей, перенесших грипп А(Н3N2) в первом триместре беременности.

**Материалы и методы исследования**

Проводилось ультразвуковое исследование вилочковой железы у 109 доношенных новорожденных. Все обследованные были разделены на 4 группы. В первую группу были включены 30 детей 38-40 недельного возраста от матерей с физиологическим течением беременности, с массой тела 3250-3980 граммов и оценкой состояния здоровья по шкале Апгар на 1-й минуте  $8,2 \pm 0,11$  балла, а на 5-й минуте –  $8,5 \pm 0,12$  баллов.

Во вторую группу вошли 28 новорожденных, анте-

натальный анамнез которых был отягощен гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:4-1:16) у их матерей на ранних сроках гестации. У детей масса тела составляла 2145-3980 граммов. По сравнению с контролем они имели более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте – 7,4±0,23 баллов (p<0,01) и на 5-й минуте – 7,9±0,17 баллов (p<0,01).

Третья группа была представлена 26 детьми 38-40 недельного возраста от матерей, перенесших грипп А(Н3N2) (титры антител 1:8-1:32) в первом триместре беременности. У обследованных детей масса тела составляла 2850-3970 граммов, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 7,2±0,18 баллов (p<0,001), а на 5-й минуте – 7,8±0,17 баллов (p<0,001).

Четвертая группа включала 25 новорожденных, матери которых перенесли гриппозную инфекцию с титром антител 1:32-1:128 на ранних сроках гестации. Дети имели массу тела 1740-3650 граммов, оценку по шкале Апгар на 1-й минуте 7,0±0,22 баллов (p<0,001), а на 5-й минуте – 7,6±0,17 баллов (p<0,001).

Изучение эхоструктуры вилочковой железы осуществлялось у новорожденных в первые 3-5 суток жизни на аппарате Sim-5000 Plus (датчик 5 МГц) в положении ребенка на спине со слегка запрокинутой назад головой с помощью датчика 5 МГц по известной методике [4–7]. У всех обследованных определялись ширина (р, см), длина (l, см), передне-задний размер (d, см) и масса органа (М, г). При исследовании массы тимуса использовалась формула:  $M = 0,7 \times p \times l \times d$ , где 0,7 – коэффициент для расчета величины массы органа; объём (V, см<sup>3</sup>) рассчитывали по формуле:  $V = 0,5 \times p \times l \times d$ , где 0,5 – коэффициент. Во всех случаях вычислялось отношение массы тимуса к массе тела ребенка × 100. Ультразвуковое обследование детей пери-

натального возраста осуществлялось с согласия их матерей.

Диагностика гриппа А(Н3N2) у матерей в первом триместре беременности проводилась с помощью реакции торможения гемагглютинации, которая позволяет верифицировать возбудитель при четырехкратном росте титров антител к вирусу в парных сыворотках крови, полученных на 3-4 и 12-14 сутки заболевания [2, 3] (тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург»).

Исключение других TORCH- инфекций в сыворотках крови у женщин в первом триместре беременности осуществлялось с помощью реакции связывания комплекса, иммуноферментного анализа, а также полимеразной цепной реакции [3, 6].

При оценке достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали непарный критерий Стьюдента, а при сравнении частот альтернативного распределения признаков – точный критерий Фишера ( $\chi^2$ ). Различия считались достоверными при p<0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У здоровых доношенных новорожденных тимус имел округлую форму и среднюю экзогенность. При оценке латеральных границ органа его контуры были нечеткими из-за наслоения легких. Нижняя граница вилочковой железы слабо контурировалась в результате достаточно близкой локализации крупных кардинальных сосудов. Эхографически в иммунном органе часто выявлялись мелкие точечные и линейные структуры. Редкой ультразвуковой находкой были мелкие гиперэхогенные включения.

Таблица

Ультразвуковые показатели вилочковой железы у доношенных новорожденных в исследуемых группах (M±m)

Ультразвуковые показатели	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Длина, см	4,2±0,09	4,1±0,12 p>0,05	4,0±0,13 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	3,8±0,11 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Ширина, см	2,8±0,05	2,7±0,07 p>0,05	2,6±0,07 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	2,4±0,06 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
Передне-задний размер (толщина), см	1,3±0,03	1,3±0,03 p>0,05	1,3±0,04 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	1,3±0,03 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Масса, г	10,5±0,37	9,8±0,43 p>0,05	10,2±0,68 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	8,6±0,53 p<0,01; p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Объём, см <sup>3</sup>	7,4±0,25	7,0±0,31 p>0,05	7,3±0,49 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	6,0±0,37 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Отношение масса железы/масса тела новорожденного × 100	0,29±0,01	0,30±0,01 p>0,05	0,27±0,02 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	0,29±0,02 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примечание: p – степень достоверности различия по сравнению с первой группой; p<sub>1</sub> – степень достоверности различия по сравнению со второй группой; p<sub>2</sub> – степень достоверности различия по сравнению с третьей группой.

Из таблицы видно, что у новорожденных второй и третьей групп по сравнению с первой не выявлялись достоверные различия длины, ширины, передне-заднего размера, массы, объема вилочковой железы и отношения массы органа к массе тела. В тимусе у 1 (3,6%) ребенка во второй группе и у 5 (19,2%) в третьей группе выявлялись мелкие гиперэхогенные включения. При этом не обнаруживались существенные различия между показателями органа иммунопоэза в третьей и второй группах.

Только в третьей группе у 4 (15,4%) новорожденных регистрировалось увеличение массы вилочковой железы более 14 граммов, что указывало на развитие тимомегалии, а у 3 (11,5%) отмечалось снижение массы органа менее 8 граммов.

У новорожденных четвертой группы по сравнению с первой эхографически регистрировалось уменьшение ключевых показателей органа иммунопоэза (длины, ширины, массы и объема). В то же время отношение масса тимуса/масса тела ребенка достоверно не изменялось в исследуемых группах. У 48% детей масса органа составляла менее 8 граммов ( $p_{\phi} < 0,05$ ). В четвертой группе по сравнению со второй и третьей группами выявлялись более низкие показатели ширины и объема вилочковой железы.

Можно заключить, что в патогенезе угнетения роста вилочковой железы у доношенных новорожденных от матерей с гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128) на ранних сроках гестации важная роль отводится внутриутробной антигенной агрессии и активации общей воспалительной реакции [3], а также прямому и опосредованному цитотоксическому влиянию возбудителя на регуляцию стероидогенеза в коре фетальных надпочечников [1, 9]. Обнаруженные нами эхоструктурные изменения неонатального тимуса, по-видимому, объясняются тимотропностью вируса гриппа [8].

### Выводы

1. У новорожденных от матерей с гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:4-1:16 и 1:8-1:32) в первом триместре гестации по сравнению с детьми 38-40 недельного возраста от матерей с физиологическим течением беременности не выявляются достоверные изменения размеров их тимуса.

2. У новорожденных от матерей, перенесших грипп А(Н3N2) с титрами антител 1:32-1:128 в первом триместре беременности, по сравнению со здоровыми детьми перинатального возраста отмечается уменьшение длины, ширины, массы и объема вилочковой железы. Это подтверждает угнетающее влияние гриппозной инфекции с высокими титрами антител у матерей на ранних сроках гестации на органогенез тимуса у их потомства.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Состояние процессов стероидогенеза в системе мать-плацента-плод при обострении герпесной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. Вып.17. С.65–68.

2. Гориков И.Н. Иммуно-серологическая характеристика гриппа А(Н3N2) у женщин в I триместре беременности // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2006. №9. С.94–95.

3. Гориков И.Н., Луценко М.Т., Андриевская И.А. Ультразвуковые признаки первичной плацентарной недостаточности и системный воспалительный ответ при гриппе А(Н3N2) у женщин в первом триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.59. С.44–48.

4. Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденных // Вопросы охраны материнства и детства. 1989. Т.34, №4. С.38–43.

5. Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Гориков И.Н. Изменение ультразвукового и морфологического строения вилочковой железы у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.50. С.94–98.

6. Кузьменко Л.Г., Бахаэддин А. Маи., Неижко Л.Ю., Вахрушева С.И., Герберг А.М. Метод ультразвукового сканирования в оценке состояния вилочковой железы у детей разного возраста // Педиатрия. 1994. №6. С.56–58.

7. Кузьменко Л.Г., Семенихина К.Н., Неижко Л.Ю., Саркер Л., Вахрушева С.И. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования // Педиатрия. 2002. №6. С.22–26.

8. Мирчинк Е.П., Зуев В.А., Мирошина Е.К. Медленная гриппозная инфекция, развивающаяся у потомства мышей в результате заражения самок в период беременности // Вопросы вирусологии. 1984. Т.29, №1. С.32–35.

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

10. Яглова Н.В., Обернихин С.С. Изменение процессов дифференцировки Т-клеток тимуса у потомства самок мышей, перенесших стимуляцию иммунной системы в ранние сроки беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т.160, №11. С.613–616.

### REFERENCES

1. Andrievskaya I.A. Steroidogenesis processes in mother-placenta-fetus system in patients with acute herpes infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2004; 17:65–68 (in Russian).

2. Gorikov I.N. Immune-serological characteristic of influenza virus A(H3N2) of women in the first trimester of pregnancy. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2006; 9:94–95 (in Russian).

3. Gorikov I.N., Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. Ultrasound markers of primary placental insufficiency and system inflammatory response at influenza virus A(H3N2) in women in the first trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 59:44–48 (in Russian).

4. Voevodin S.M. Possibilities echographic study of the thymus in newborn. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1989; 34(4):38–43 (in Russian).

5. Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Gorikov I.N. The changes of ultrasound and morphological constitution of the thymus gland in newborns with intrauterine parainfluenza of 1 and 3 types. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 50:94–98 (in Russian).

6. Kuz'menko L.G., Bakhaeddin A.May., Neizhko L.Yu., Vakhrusheva S.I., Gerberg A.M. The method of ultrasound scanning in the evaluation of the state of the thymus gland in children of different ages. *Pediatriya* 1994; 6:56–58 (in Russian).

7. Kuz'menko L.G., Semenikhina K.N., Neizhko L.Yu., Sarker L., Vakhrusheva S.I. Assessment of the value of the thymus gland in children of the first two years of his life

according to the ultrasound scanning. *Pediatriya* 2002; 6:22–26 (in Russian).

8. Mirchink E.P., Zuev V.A., Miroshina E.K. Slow influenza infection that develops in mice offspring as a result of females infected during pregnancy. *Voprosy virusologii* 1984; 29(1):32–35 (in Russian).

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

10. Yaglova N.V., Obernikhin S.S. Changing the process of differentiation of thymic T cells in the offspring of female mice who underwent stimulation of the immune system in early pregnancy. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2015; 160(11):613–616 (in Russian).

Поступила 11.07.2016

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 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: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

MD, PhD, Senior staff scientist 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: dncfpd@ramn.ru