

ТИПИ МІКРОСТРУКТУРИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЗАТРИМЦІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

С. С. Соколова^{1,2}, І. І. Яковцова², Л. Ю. Сергієнко¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
НАМН України», Харків;

² Харківська академія післядипломної освіти, Харків

Резюме

Метою дослідження було визначення морфологічної будови ЩЗ мертвнонароджених плодів та новонароджених дітей з низькою вагою, що є провідним показником ЗВУР, та визначення частоти пов'язаності цього синдрому та загибелі плодів/дітей з тютюнопалінням матері під час вагітності. При гістологічному дослідженні ЩЗ плодів/дітей нами знайдено, що типи будови тироїдної паренхіми співпадають з терміном загибелі плодів, гестаційним віком при народженні та тривалістю післянатального життя. Десквамативний тип мікроструктури ЩЗ плодів притаманний загибленим внутрішньоутробно на 23-27-ому тижні гестації. Змішаний тип спостерігається у народившихся живими, як доношеними, так і недоношеними, але прожили від 7 діб до 3-х тижнів. Фолікулярно-колоїдним типом характеризуються ЩЗ доношених дітей, тривалість післянатального життя яких була найбільшою.

Ключові слова: мікроструктура щитоподібної залози, затримка внутрішньо утробного розвитку, типи щитоподібної залози.

TYPES OF MICROSTRUCTURE THYROID INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

S. S. Sokolova ^{1,2}, I. I. Yakovtsova ², L. Yu. Sergiyenko ¹

**¹ SI “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of
Ukraine”, Kharkiv;**

² Kharkiv Medical Postgraduate Academy

Clinical and morphological studies have shown that abuse in a state of functional system "mother-placenta-fetus" with the development of fetoplacental insufficiency or intrauterine growth retardation (IUGR) of the fetus leading to underdevelopment of the thyroid gland in the fetal period and the occurrence of hypothyroidism in postnatal life. But remains unclear what type of structure inherent thyroid fetuses / newborn who died at some stage antenatal / postnatal life and which had marked by the presence of IUGR.

The objective was to study the morphological structure of thyroid stillborn fetuses and newborns with low birth weight, which is the main indicator of IUGR, and determining the frequency of the correlation of this syndrome and death fetuses / babies with the mother smoking during pregnancy. Histological examination of the thyroid fetuses / babies we have found that the types of thyroid parenchyma structure coincide with the term of the death of fetuses with a gestational age at birth and duration of postnatal life. Desquamative type of microstructure thyroid fetuses typical for the dead in utero at 23-27-th week. gestation. Mixed observed in live births, both full-term and preterm, but been resident from 7 days to 3 weeks. Follicular colloid-type characterized by thyroid term infants, the duration of which was the greatest life.

Keywords: microstructure of the thyroid gland, intrauterine growth retardation, the types of thyroid gland.

ТИПЫ МИКРОСТРУКТУРЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Соколова С. С.^{1,2}, Яковцова И. И.², Сергиенко Л. Ю.¹

**¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского
НАМНУ Украины», Харьков;**

²Харьковская академия последипломного образования, Харьков

Целью исследования было изучение морфологической структуры ЩЖ мертворожденных плодов и новорожденных детей с низкой массой, которая является главным показателем ЗВУР, и определение частоты корреляции этого синдрома и гибели плодов/детей с табакокурением матери во время беременности. При гистологическом исследовании ЩЖ плодов/детей нами выяснено, что типы строения тиреоидной паренхимы совпадают со сроком гибели плодов, с гестационным возрастом при рождении и длительностью постнатальной жизни. Десквамативный тип микроструктуры ЩЖ плодов характерен для погибших внутриутробно на 23-27-й нед. гестации. Смешанный тип наблюдается у рожденных живыми, как доношенными, так и недоношенными, но прожившими от 7 суток до 3-х нед. Фолликулярно-коллоидным типом характеризуются ЩЖ доношенных детей, продолжительность жизни которых была наибольшей.

Ключевые слова: микроструктура щитовидной железы, задержка внутриутробного развития, типы щитовидной железы.

Достеменно відомо, що тироїдні гормони належать до основних регуляторів метаболічних процесів і їх роль особливо важлива в дитячому віці, коли перебіг метаболізму відбувається найбільш інтенсивно в зв'язку з ростом та функціональним дозріванням органів та систем [1, 2]. Доведено, що щитоподібна залоза (ЩЗ) формується та починає функціонувати однією з перших в організмі плода та має декілька критичних періодів розвитку в антенатальному періоді. Щотринадцятий-шістнадцятий та двадцять четвертий тижні вагітності, коли спостерігається десквамація

фолікулярного епітелію аж до повної втрати фолікулярної будови, котра починає формуватися *de novo* на наступних етапах[3, 4].

Я. І. Ланше та Е. І. Сталіорайтіте при дослідженні ЩЗ новонароджених та плодів виділили 3 типи її будови: фолікулярно-колоїдний, десквамативний та перехідний (змішаний). На думку цих авторів біологічний сенс десквамації полягає в переході з мерокринового типу секреції до "аварійного" голокринового при стресорних впливах та віддзеркалює вкрай підсилене функціональне напруження ЩЗ, але без гіперпродукції гормонів. Вказані автори також дійшли висновку, що частина десквамованих клітин життєздатна та може продукувати гормони[5].

Таким чином, показано, що структурна сталість ЩЗ відносна і залежить від етапу онтогенезу, дії зовнішніх та внутрішніх чинників [6]. Вказане є підставою для того, що пластичність ЩЗ оцінюється як здатність органу до "постійної технології адаптації" [7].

Клініко-морфологічні дослідження показали, що порушення в стані функціональної системи "мати-плацента-плід" з розвитком фето-плацентарної недостатності (ФП) або затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода призводять до відставання в розвитку ЩЗ у фетальному періоді та виникненню гіпотирозу в післянатальному житті [4,8, 9]. Але лишається невизначеним, який тип будови притаманний ЩЗ плодів/новонароджених, котрі загинули на тому чи іншому етапі анти/післянатального життя і у яких була відмічена наявність синдрому ЗВУР.

Метою нашого дослідження було визначення морфологічної будови ЩЗ мертвнонароджених плодів та новонароджених дітей з низькою вагою, що є провідним показником ЗВУР різної етіології, та визначення частоти пов'язаності цього синдрому за загибеллю плодів/дітей з тютюнопалінням матері під час вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були ЩЗ 15 випадків загиблих плодів та новонароджених дітей з низькою вагою по відношенню до гестаційного віку при народженні. Ще у 9 випадках відмічено тютюнопаління матерів під час вагітності. Розтини і забір матеріалу проводилися в терміні до 24 годин після внутрішньоутробної загибелі плодів або смерті дітей. Автопсії були проведені в патологоанатомічному відділенні КЗОЗ "Обласна клінічна дитяча лікарня №1" м. Харкова. В дослідженні застосовували суцільний метод вибірки для набору достатньої кількості випадків.

При формуванні груп дослідження користувалися модифікованою класифікацією дитячого віку Н. П. Гундобіна, яка заснована на гістоморфологічних і

функціональних особливостях розвитку дитячого організму [10].Окремі групи склали діти: перинатального періоду – 154 днівгестації (22-х повних тижнів)до 7 повних днів після народження;пізнього неонатального періоду (з 7 до 28 діб життя); грудного віку (з 3-4 тижнів до 12 місяців життя).Відповідно до прийнятих критеріїв ВООЗ (1999 р.), гестаційний вік плодів і новонароджених у терміні 22-27 та 28-36 тижнів обумовлює відношення їх до групи недоношених дітей, а термін гестації, починаючи з 37 повних тижнів,дає змогу вважати їх доношеними.При оцінці відповідності маси плодів/дітей термінам гестації користувалися нормативами, розробленими Г. М. Дементьєвою та Є. В. Коротковою[11, 12]. При цьому групу доношених дітей склало 5 чоловік (з них одна дитина прожила 12 місяців, три – 3 тижні та одна 6 тижнів). Серед недоношених, котрі загинули на 22-ому тижні гестації було 5 осіб. Теж недоношених, але проживши після народження 7 діб, було двоє, а проживших до 28 діб – троє. Треба відмітити, що серед плодів, котрі загинули на 23-27-ому тижні гестації, 4 були дітьми матерів, котрі палили. Зловживали палінням також матері 2-х живонароджених, котрі прожили тільки 7 діб. У інших матерів наявності згубної звички палити не було відмічено.

ЩЗ були вилучені, залиті у парафін. Серійні гістологічні зрізи ЩЗ, зафарбовували гематоксиліном та еозином, досліджували за допомогою мікроскопа "PrimoStar" (Zeiss, Німеччина). Мікрофотозйомку виконано за допомогою фотокамери Canon G 10.

Імуногістохімічне дослідження проведено з використанням первинних моноклональних антитіл (МКАТ) фірми DAKO (Данія). Для візуалізації первинних антитіл застосовувалася система детекції Ultra Vision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermoscientific). Для оцінки ступеня того, наскільки імуногістохімічні мітки були виразними, використовували напівкількісну шкалу: + - слабка, ++ - помірна, +++ - виразна реакція.Зрізи інкубували 24 години з первинними моноклональними антитілами до Caspase-3. При збільшенні x400 на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми Axio Cam (ERc 5s) підраховували індекс апоптозу.

Визначення характеру розподілу ознак в виборці здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уілкі. Дані порівнювали, використовуючи t-критерій Ст'юдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Знайдено, що паренхіма ЩЗ новонароджених доношених дітей, котрі прожили 6 тижнів та 12 міс., представлена округлими фолікулами малих і середніх розмірів. Дрібні фолікули розташовувалися в центральних відділах часточок залози, по периферії

спостерігалися фолікули за розміром більші. Тиреоїдний епітелій у цих дітей був представлений кубічними клітинами, його висота і діаметр ядра варіювали в певній залежності від тривалості післянатального життя. Інтерфоллікулярний епітелій у всіх випадках мав вигляд невеликих тяжів або острівців. В колоїді більшості ЩЗ спостерігалися крайові вакуолі резорбції. Фолікули з щільним колоїдом були притаманні тим доношеним новонародженим дітям, котрі прожили 1 міс. або 12 міс. Ядра тироцитів при колоїдно-фолікулярній організації були округлої форми з невеликим, частіше одиничним ядрцем. Строма ЩЗ представлена прошарками міждолькової і перифолікулярної сполучної тканини з великою кількістю тонких колагенових волокон. У доношених немовлят, котрі прожили менше 3-х тижнів, ЩЗ мали мікрофолікулярну (гіпопластичну) будову, при якій діаметр фолікулів не перевищував 30 мкм. У доношених новонароджених, котрі прожили 3 тижні, був відмічений змішаний - фолікулярно-десквамаційний тип будови ЩЗ. При цьому серед фолікулів середніх розмірів домінували фолікули із десквамованим та інтрафолікулярно розміщеним епітелієм. В стромі таких ЩЗ спостерігалось огрубіння ретикулярного каркасу з наростанням обсягу зрілих колагенових волокон. У мікроциркуляторному руслі часто виявлялися зміни у вигляді повнокров'я і периваскулярних крововиливів. Характерно «палісадоподібне» розташування ядер ендотелію дрібних артерій, тобто довгою віссю перпендикулярно отвору судин, що відображає спастичний стан останніх.

У ЩЗ змішаного типу співвідношення фолікулів, що містять колоїд або заповнених десквамованим епітелієм, варіював в залежності від вікової групи та фолікулами, що містять колоїд було однаковим, тоу недоношених дітей структура ЩЗ була різною: якщо у недоношених 23-27-х тижнів гестації, котрі народилися мертвими, це співвідношення було однаковим, то у дітей, що були недоношеними, але народилися живими та жили деякий час, переважали ЩЗ з фолікулами, котрі містять колоїд. Тинкторіальні властивості колоїду змінювалися: він слабо фарбувався еозином. У всіх ЩЗ змішаного типу відмічено колоїд з явищами центральної і маргінальної вакуолізації. Інтрафолікулярні тироцити циліндричної форми з великими ядрами, орієнтовані перпендикулярно до базальної мембрани фолікула. В апікальній зоні цитоплазми тироцитів виявляються гранули. Різні за формою клітини зустрічалися в одному і тому ж фолікулі. Ядра в більшості клітин були великі з ексцентрично розташованими ядрцями. При цьому у більшості випадків, міжфолікулярні простори

були розширені, в ділянках руйнування фолікулів спостерігається дифузія колоїду в інтерстиціальну тканину.

Гістологічне дослідження ЩЗ, що були вилучені у більшості мертвонароджених плодів 23-27-х тижнів гестації (3 плоди з 5 мертвонароджених), показало, що для цих залоз притаманний десквамативний тип, ЩЗ мали компактний вигляд, обумовлений великими епітеліальними полями злущених клітин і відсутністю внутрішньофолікулярного колоїду. У деяких ЩЗ виявлялися поодинокі «порожні» фолікули, розташовані по периферії часточок під капсулою. Межі клітин невиразні, відзначалася гетерогенність ядер епітелію. Ядра першого типу - великих розмірів, з просвітленою каріоплазмою і виразними ядерцями; превалювали ядра іншого типу, які характеризувалися гіперхромією і меншим діаметром. Більшість ядер крупні з одним ядерцем. Також спостерігалися ядра неправильної форми з нерівними краями, які містили декілька ядерець. В окремих полях зору структура фолікулів чітко не визначалася, внаслідок порушень базальної мембрани і заміщення їх екстрафолікулярним епітелієм та потовщеною сполучною тканиною. Виявлено також, що отвір капілярів розширений, їх ендотеліальна вистілка місцями стоншена і переривчаста, контактує з великою кількістю епітелію. Судини капілярного і артеріального типу повнокровні, з явищами периваскулярного набряку, діapedезу еритроцитів.

Як відмічено вище, для оцінки апоптотичної активності ЩЗ досліджувався пул тироїдних клітин, що експресують Caspase-3 (маркер ефекторної фази апоптозу). Позитивною імуногістохімічна реакція з даним маркером вважалася при світло-коричневому гранулярному фарбуванні по контуру ядерної мембрани, або іноді при наявності включень у вигляді зерняток. Рівень апоптозу був найвищий в ЩЗ змішаного типу, а саме у 2-х недоношених нащадків, котрі прожили до 7 діб та у тих, що були недоношеними, але дожили до 28 діб у останніх рівень апоптозу був дещо нижчим, у порівнянні з тими, котрі загинули раніше. В ЩЗ десквамативного типу рівень апоптозу був дещо нижчим. Найнижчим він був у залозах фолікулярно-колоїдного типу, який, як вказано вище, притаманний доношеним дітям, котрі прожили 4 та 12 міс.

Можна припустити, що саме низький рівень апоптозу тироцитів свідчить про більш-менш сталий структурно-функціональний стан ЩЗ у цих дітей, що і дало змогу їм прожити довше.

Таким чином, наші дані співпадають з висновками тих авторів, котрі відмічали наявність різких структурних змін, а саме активність десквамаційних процесів в

епітелії фолікулів ЩЗ плодів на 24 тижні гестації. Саме на 23-27 тижні гестації наявність активної десквамаційних процесів у досліджених нами плодів та дітей та пов'язаної тироїдної недостатності, з нашої точки зору, була причиною їх загибелі. Разом з цим, поступове відновлення у часі фолікулярної структури, що забезпечує формування змішаного, а потім фолікулярно-колоїдного типу сприяє виживанню плодів та народженню їх живими.

ВИСНОВКИ

1. Типи будови тироїдної паренхіми співпадають з терміном загибелі плодів, гестаційним віком при народженні та тривалістю післянатального життя.
2. Десквамативний тип мікроструктури ЩЗ плодів притаманний тим, що загибли внутрішньоутробно на 23-27-ому тижні гестації.
3. Змішаний тип мікроструктури ЩЗ спостерігається у тих, що народилися живими, як доношеними, так і недоношеними, але прожили від 7 діб до 3-х тижнів.
4. Фолікулярно-колоїдним типом характеризуються ЩЗ доношених дітей, тривалість післянатального життя яких була найбільшою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Laron, Z. Interactions between the thyroid hormones and the hormones of the growth hormone axis [Text] / Z. Laron // *Pediatr. Endocrinol.Rev.* – 2003.–Vol. 2. – P. 244–249.
2. Bierermann, H. Exended clinical phenotype endocrine investigations and functional studies of a loss-of-functional mutation A 150 in the thyroid hormone specific transporter MCT 8 [Text] / H. Bierermann, P. Ambegger, P. Tarnow, A. van Moers et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. –Vol. 153. –P. 359–366.
3. Levyna, S. E. Formyrovanye jendokrynnoi systemi v prenatalnom razvytyy cheloveka [Formation of the endocrine system in the prenatal the human development] / S. E. Levyna. – M.: Medicine, 1976. – 244 p.
4. Kobozeva, N. V. Perynatalnaia jendokrynolohyia (Rukovodstvo dlia vrachei) [Perinatal Endocrinology (Manual for Physicians)] / N. V. Kobozeva, Yu. A. Hurkyn. – L.: Medicine, 1986. – P. 128–163.
5. Lashene, Ya. Y. Jendokrynnie zhelezi novorozhdennoho [Endocrine glands newborn] / Ya. Y. Lashene, E. Y. Stalyoraityte. – Vilnius: Minthis, 1969. – P. 115–152.
6. Khmelnytskyi, O. K. Tsytolohycheskaia y hystolohycheskaia dyahnostyka zabolevanyi shchytovydnoi zhelezi. Rukovodstvo [Cytological and histological diagnosis of thyroid diseases. guide] / O.K. Khmelnytskyi. –S Pb.: SOTIS, 2002. – 288 p.

7. Cotran, R. S. Pathologic basis of disease [Text] / R. S. Cotran, V. Kumar, S. L. Robbins. // Philadelphia: Saunders. – 2005. – P. 1165.
8. Gluhovec, B. I. Patologija posleda [Tekst] / B. I. Gluhovec, N. G. Gluhovec. –SPb.: GRAAL".–2002. – 448 s.
9. Knyazev, Yu. A. Tranzitornye endokrinnye i metabolicheskie sindromy u novorozhdennykh i grudnykh detey [Transient endocrine and metabolic syndromes in newborns and babies] / Yu. A. Knyazev, V. A. Ageykin, L. F. Marchenko // Pediatrics. – 1991. – # 10. – P.73–79.
10. Mazurin, A. B. Propedevtyka detskykh boleznei. [Propedeutics childhood diseases] / A. V. Mazurin, I. M. Vorontsov. — M.: Medicine, 1986. — 432 p.
11. Dementeva, G. M. Differentsialnaya otsenka detey s nizkoy massoy pri rozhdanii [The differential evaluation of children with low birth weight] / G. M. Dementeva, Ye. V. Korotkova // Questions motherhood and childhood protection. – 1981. – #2. – P. 60–66.
12. Mohilevkina, I. O. Dyferentsiinyi pidkhid do otsinky masy novonarodzhenoho [Differential approach to assessing the weight of newborn] / I. O. Mohilevkina // Perinatology and pediatrics. – 2000. –# 3. – R. 20–23.