

LASER-CORRELATION SPECTROSCOPY AS A NEW METHOD IN ESTIMATING THE EFFICIENCY OF MEDICAL PREVENTIVE MEASURES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE*V.G.Cherniavs'kyi*

Abstract. The paper presents the results of studying the efficacy of standard treatment of 22 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at the hospital stage by means of the method of laser-correlation spectroscopy and an estimation of lipid peroxidation of biological fluids. A hydrolytic orientation of disturbances in patients was established prior to the start of treatment, both in the blood serum and expired air fluid condensate. Upon terminating standard treatment in patients with COPD no considerable changes for the better occurred in the organism as a whole and bronchopulmonary system as well.

Key words: laser-correlation spectroscopy, chronic obstructive pulmonary diseases, treatment.

State Medical University (Odessa)

Рецензент – проф. І.Ф.Мещишен

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №3.- P.100-103

Надійшла до редакції 5.03.2007 року

УДК 616.438-053.1/31-02:618.3-06

*С.А.Шерстюк, И.В.Сорокина****МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСОВ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ОТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ**

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина, факультет фундаментальной медицины,
*Харьковский государственный медицинский университет

Резюме. С целью выявления морфологических особенностей тимуса у детей, умерших в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, от ВИЧ-инфицированных матерей, изучены лимфоидный и эпителиальный компоненты органа с использованием гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов. Выявлены морфологические признаки нарушения функцио-

нальной активности как со стороны лимфоидного, так и эпителиального компонентов, проявляющиеся усилением пролиферативной активности обоих компонентов с накоплением незрелых пре-Т-лимфоцитов (Thy-1), а также клеток различной степени зрелости (CD7, CD38).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, тимус, тимоциты.

Введение. ВИЧ-инфекция относится к числу наиболее распространенных и опасных инфекций человека. Особую важность приобретает проблема инфицирования женщин детородного возраста с последующим внутриутробным инфицированием детей. Количество ВИЧ-инфицированных роженцев возрастает во многих странах мира и в том числе в Украине. Риск инфицирования плода, в настоящее время, составляет 15-25% [9]. Имеются данные, что 80-90% ВИЧ-инфицированных детей заражаются вертикальным путем [8]. Предполагается, что скорость прогрессии инфекции у детей зависит от подкласса полученного от матери вируса. Чем выше степень репликации вируса и образование синцития, тем быстрее развивается СПИД [10]. Развертывание клинической картины ВИЧ-инфекции у детей сопровождается присоединением пневмоцистоза, токсоплазмоза, криптококкоза. Летальный период у внутриутробно ВИЧ-инфицированных детей составляет в среднем 3-5 лет [1]. У ВИЧ-инфицированных детей развиваются изменения во всех системах организма, но, прежде всего, в иммунной и ЦНС [7]. Представляет особый интерес изучение тимуса как центрального органа иммуногенеза у детей раннего возраста. Данные в литературе о морфологических изменениях тимуса у детей раннего

возраста от ВИЧ-инфицированных матерей противоречивы и немногочисленны.

Цель исследования. Установить морфологические особенности тимусов детей раннего возраста от ВИЧ-инфицированных матерей.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили умершие дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет от ВИЧ-инфицированных матерей. Материал собирался с 1998 по 2006 г. в Харьковском перинатальном центре, Одесском и Днепропетровском патолого-анатомических бюро. В исследуемую группу были отобраны 11 случаев умерших детей в возрасте от 6 до 12 месяцев и 17 случаев, возраст которых колебался от 1 до 5 лет. Во всех случаях серологически подтверждена ВИЧ-инфекция и бактериологически - пневмоцистная пневмония. Причиной смерти всех случаев явились легочно-сердечная недостаточность, отек головного мозга и полиорганная недостаточность. Группу сравнения составили 10 мертворожденных плодов и 6 умерших новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, причиной смерти которых явилась легочно-сердечная недостаточность. Оппортунистические инфекции в группе сравнения отсутствовали.

Тимусы измерялись и взвешивались. Вырезанные кусочки органа из разных долек подверга-

лись стандартной проводке для парафиновой заливки, после чего изготавливались срезы толщиной 5-6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван-Гизон. Для определения степени зрелости и принадлежности лимфоцитов к той или иной субпопуляции проводили иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD3, CD4⁺, CD8⁺, CD7, CD38, CD22, Thy-1, поверхностным рецепторам, к которым они экспрессируют (Novocastra Laboratories Ltd).

Препараты изучали в люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ И2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Комплекс гистологических и морфометрических исследований проводился на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-Soft (Version 3:1) и Microsoft Excel [3]. Плотность клеточных элементов подсчитывалась в 1 мм². Все цифровые данные обрабатывались методами статистики. При этом вычисляли среднюю арифметическую степень дисперсии, среднее квадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по методу Стьюдента. При определении степени вероятности допускали точность $p < 0,05$ [4].

Результаты исследования и их обсуждение.

Средняя масса тимусов в группе сравнения составила $12,1 \pm 2,26$ г.

Проведенные морфологические и иммуногистохимические исследования позволили обнаружить изменения в тимусах плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, благодаря которым все случаи были разделены на 3 группы: 25% - гиперплазия тимусов, 20% - простая дисплазия и 55% - дисплазия с выраженной атрофией тимусов.

Морфологически в тимусах при простой дисплазии определялись мелкие дольки, окруженные широкими соединительнотканными перегородками. Края этих долек, как правило, были фестончатые, реже округло очерченные. Деление на корковую и мозговую зоны определялось с трудом. В мозговом веществе тимусов тимические тельца отсутствовали. Наблюдалось резкое лимфоидное опустошение коры и мозгового вещества.

В тимусах с морфологической картиной дисплазии с атрофией выявлялись мелкие дольки, окруженные жировой клетчаткой и массивными разрастаниями соединительной ткани с явлениями дезорганизации в виде фибриноидного набухания и фибриноидного некроза. Лимфоидный компонент, как и эпителиальный, в дольках выражен слабо. Тимоциты расположены во всех зонах неравномерно и представлены очень скудно.

В тимусах при гиперплазии, микроскопическая картина мало отличалась от физиологической нормы. Края долек фестончатые, с четкой границей слоев. Лимфоидный и эпителиальный компоненты в коре и мозговом веществе выраже-

ны сильнее по сравнению с физиологической нормой.

Признаки дисплазии с атрофией имеются и в тимусах умерших детей в возрасте от 1 до 6 месяцев от ВИЧ – инфицированных матерей. Масса тимусов в среднем составила $19,5 \pm 2,12$ г. Тимусы этой группы характеризуются мелкими дольками с массивными разрастаниями соединительной ткани и выраженным лимфоидным опустошением всех структурно-функциональных зон.

По сравнению с группой плодов и новорожденных от ВИЧ – инфицированных матерей, масса тимусов детей раннего возраста в среднем составила $24,5 \pm 2,50$ г, что значительно превышает таковой показатель группы сравнения ($p < 0,001$).

Микроскопически во всех тимусах умерших детей данной группы выявлена картина дисплазии с атрофией [2]. Тимусов с явлениями простой дисплазии и гиперплазии не обнаружили.

Тимусы, микроскопическая картина которых соответствует дисплазии с атрофией, по сравнению с группой плодов и новорожденных от ВИЧ – инфицированных матерей, также имели очень мелкие дольки, окруженные жировой клетчаткой и массивными разрастаниями соединительной ткани. Отмечаются дольки, в которых обнаруживается картина инверсии слоев. Относительный объем коры у детей умерших в возрасте от 6 месяцев и старше постепенно увеличивается (табл. 2). Относительный объем мозгового вещества в тимусах у детей, умерших в возрасте до 1 года проявляет тенденцию к увеличению (табл. 2), а после года – к уменьшению (табл. 3). Обратная зависимость выявляется в отношении относительного объема телец вилочковой железы. Сосудисто-стромальный компонент тимусов с возрастом замещается другими зонами, о чем свидетельствует постепенное уменьшение его относительного объема (табл. 2 и 3). Плотность тимоцитов коры и мозгового вещества, увеличивается ($p < 0,05$) (табл. 2 и 3). Эпителиальный компонент субкапсулярной зоны ($510 \pm 6,2$ экз. мм²), коры ($450 \pm 2,7$ экз. мм²) и мозгового вещества ($320 \pm 3,2$ экз. мм²), тимусов данной группы представлен в большем объеме, по сравнению с тимусами плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей и группой умерших детей в возрасте до 6 месяцев от ВИЧ – инфицированных матерей.

Имуногистохимически в тимусах умерших детей до года наблюдается уменьшение относительного объема всех зрелых форм тимоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4⁺, CD8⁺. У детей от ВИЧ-инфицированных матерей, умерших в возрасте старше одного года, происходит увеличение относительного объема всех форм зрелых тимоцитов. Относительный объем тимоцитов разной степени зрелости экспрессирующие маркеры CD7 и CD38 уменьшается. Относительный объем молодых форм тимоцитов с Thy-1 антигеном, у детей умерших в раннем возрасте от ВИЧ-инфицированных матерей, превышает тако-

Таблица 1

Относительные объемы основных структурных компонентов и плотность клеток тимусов плодов и новорожденных при дисплазии с атрофией от ВИЧ-инфицированных матерей

Относительные объемы основных структурных компонентов ($X \pm s_x$)%					Плотность клеток (количество в 1 мм^2)	
Группы	Кора	Мозговое вещество	Тельца Гассалья	Строма	Кора	Мозговое вещество
Дисплазия с атрофией	26,3±0,69	36,2±2,13	4,9±0,29	32,6±2,44	7082±250	4592±200

Таблица 2

Относительные объемы основных структурных компонентов и плотность клеток тимусов умерших детей в возрасте от 6 до 12 месяцев при дисплазии с атрофией от ВИЧ-инфицированных матерей

Относительные объемы основных структурных компонентов ($X \pm s_x$)%					Плотность клеток (количество в 1 мм^2)	
Группы	Кора	Мозговое вещество	Тельца Гассалья	Строма	Кора	Мозговое вещество
Дисплазия с атрофией	28,3±2,18*	39,9±2,94*	3,6±0,76*	28,1±2,55*	8718±245*	6011±215*

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с группой плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей

Таблица 3

Относительные объемы основных структурных компонентов и плотность клеток тимусов умерших детей в возрасте старше 1 года при дисплазии с атрофией от ВИЧ-инфицированных матерей

Относительные объемы основных структурных компонентов ($X \pm s_x$)%					Плотность клеток (количество в 1 мм^2)	
Группы	Кора	Мозговое вещество	Тельца Гассалья	Строма	Кора	Мозговое вещество
Дисплазия с атрофией	37,5±2,16*	35,4±1,71	5,4±0,61*	21,8±1,21*	11405±306*	7347±185*

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с группой плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей

Таблица 4

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в тимусах плодов и новорожденных детей, и детей, умерших в разном возрасте от ВИЧ-инфицированных матерей

Группы сравнения	Относительные объемы основных клонов иммунных клеток ($X \pm s_x$)%			
	Дисплазия с атрофией плоды и новорожденные	Дисплазия с атрофией от 1 до 6 месяцев	Дисплазия с атрофией от 6 до 12 месяцев	Дисплазия с атрофией старше 1 года
CD3	23±6,0	19±4,0	20±5,0	29±4,0
CD4+	16±4,0	13±3,5	15±4,0	25±3,0*
CD8+	9±1,5	6±1,7	8±1,5	11±2,5
CD4+/CD8+	1,8±0,26	2,2±0,2	1,8±0,15	3,2±0,4*
CD7	90±24	90±8	85±5	75±5
CD38	86±22	86±6	81±4	72±4
Thy-1	10±3,0	8±2,5	9±3,5	11±1,5
HLA-Dr	0,6±0,03	0,4±0,02*	0,5±0,04*	0,7±0,04*
ИЛ-7	0,9±0,01	0,5±0,01*	0,7±0,02*	2,8±0,1*
ИЛ-4	0,2±0,03	0,1±0,01*	0,2±0,02*	0,9±0,01*

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с группой плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей

вой показатель группы сравнения ($p > 0,05$). В исследуемой группе иммунорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$ выше, по сравнению с тимусами при дисплазии с атрофией у плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей ($p < 0,05$). Кроме того, отмечается достоверное ($p < 0,05$) увели-

чение относительного объема ИЛ-4 продуцентов. Относительный объем ИЛ-7 продуцирующих клеток в тимусах умерших детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года увеличивается и превышает таковой показатель в тимусах умерших детей от 1 до 6 месяцев. В тимусах умерших детей старше

1 года относительный объем ИЛ-7 продуцентов еще больше проявляет тенденцию к увеличению и превышает показатель группы сравнения ($p < 0,001$). Относительный объем эпителиоцитов, экспрессирующих HLA-Dg-антиген, у детей, умерших в возрасте старше 1 года выше, чем в группе сравнения. Все выше указанные данные представлены в таблице 4.

Морфологически, в этой группе, по сравнению с мертворожденными и новорожденными от ВИЧ – инфицированных матерей, выявлено усиление функциональной активности тимусов, о чем свидетельствует уменьшение относительного объема стромы и увеличение относительного объема лимфоидного компонента [2]. В последнем нарастает популяция зрелых (CD3, CD4⁺, CD8⁺), незрелых (Thy-1) и пролиферирующих (CD7, CD38) тимоцитов. По-видимому, этому способствовало стремительное увеличение относительного объема факторов стимулирующих пролиферацию и дифференцировку тимоцитов, которыми являются ИЛ -4 и ИЛ-7 продуценты [6]. Увеличение количество ИЛ 7 способствует повышению относительного объема молодых тимоцитов, так как они приобретают устойчивость к индукторам апоптоза [5].

Выводы

1. По сравнению с группой мертворожденных и новорожденных от ВИЧ–инфицированных матерей у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет гистологическая картина тимусов более однородна и представлена дисплазией с атрофией.

2. В тимусах детей, умерших в раннем возрасте от ВИЧ–инфицированных матерей, по сравнению с ВИЧ–инфицированными мертворожденными и новорожденными выявляются морфологические и иммуногистохимические признаки повышения функциональной активности как со стороны лимфоидного, так и эпителиального компонентов, проявляющиеся повышением плотности клеток, усилением их пролиферативной активности и степенью созревания.

3. Несмотря на морфологические признаки усиления функциональной активности тимусов детей раннего возраста от ВИЧ–инфицированных матерей, степень возрастания активности реакции иммунной системы оказалась недостаточной для обеспечения иммунного гомеостаза совместимого с жизнью.

Перспектива дальнейших исследований связана с установлением патогенеза выявленных морфологических изменений тимуса.

Литература

1. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. ВИЧ-инфекция: руководство для врачей. – Санкт-Петербург. – 2000. - С. 138.
2. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса. – 1996. - С. 270.
3. Лапач С.К., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: МОРИОН, 2001. - 408с.
4. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 256 с.
5. Серова Л.Д. Иммунология старения // Мед. вестн. – 2001. – №27. – С.13-16.
6. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. – 2000. – Санкт – Петербург. - С.21-22.
7. Цинзерлинг В.А., Красногорская О.Л., Васильева М.В. Перинатальная патология при ВИЧ–инфекции // Арх. патол. – 2005. - №5. – С.48-51.
8. Fowler M.G., Rogers M.F. Overview of perinatal infection. // J. Nutr.- 1996.- Vol. 126.- P.2602-2607.
9. Newell M.L., Gray G., Bryson Y.J. Prevention of mother-to child transmission of HIV-1 transmission // AIDS. – 1997. – Vol. 11, Suppl. A. – P.165–172.
10. Scarlatti G. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from mothers to child correlates with viral phenotype //Virology. - 1993. – Vol. 197. – P.624-629.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТИМУСІВ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ

С.О.Шерстюк, І.В.Сорокіна

Резюме. З метою виявити морфологічні особливості тимуса у дітей, померлих у віці від 6 місяців до 5 років, від ВІЛ-інфікованих матерів, вивчені лімфоїдний та епітеліальний компоненти органа з використанням гістологічних, імуногістохімічних і морфометричних методів. Виявлені морфологічні ознаки порушення функціональної активності як із боку лімфоїдного, так і епітеліального компонентів, які проявляються посиленням проліферативної активності обох компонентів із накопиченням незрілих пре-Т-лімфоцитів (Thy-1), а також клітин різного ступеня зрілості (CD7, CD38).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, тимус, тимоцити.

**MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THYMUSES
IN EARLY-AGE CHILDREN BORN TO HIV-INFECTED MOTHERS***S.A.Sherstiuk, I.V.Sorokina*

Abstract. With a view of studying the morphological peculiarities of the thymus in children died at the age from 6 months to 5 years and born to HIV-infected mothers the lymphoid and morphological components of the organ have been studied, employing histological, immunohistochemical and morphometric methods. Morphologic signs of impaired functional activity both on the part of the lymphoid and epithelial components manifested by intensified proliferative activity of both components with an accumulation of immature pre-T-lymphocytes (Thy-1), as well as cells of diverse of maturity (CD7, CD38) have been detected.

Key words: HIV-infection, thymus, thymocytes.

State Medical University (Khar'kov)
Khar'kov National University Named after V.N.Karazin (Khar'kov)

Рецензент – проф. І.С.Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №3.- P.103-107

Надійшла до редакції 4.06.2007 року

УДК 616.379-008.64-053.2-08:612.017

*А.Шіран***ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ПОВІЛЬНО ПРОГРЕСУЮЧИЙ
АВТОІМУННИЙ ДІАБЕТ ДОРΟΣЛИХ**

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. – проф. І.Й.Сидорчук)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Вивчали показники структури та гемодинаміки серця при повільно прогресуючому автоімунному діабеті у дорослих (LADA). Отримані результати свідчать про відмінність причин розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка в осіб із LADA і цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Встановлено, що в процесі формування гіпертрофії міокарда при ЦД 2-го

типу основне значення належить гіперінсулінемії. В осіб з LADA спостерігається кореляція між масою міокарда лівого шлуночка і ступенем компенсації вуглеводного обміну.

Ключові слова: цукровий діабет, повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих, серцево-судинна система, доплер-ехокардіографія.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) становить серйозну медико-соціальну проблему, що зумовлено його високою поширеністю, тенденцією до збільшення числа хворих, хронічним перебігом, що визначає кумулятивний характер захворювання [7]. В Україні станом на 1.01.2007 р. зареєстровано понад 1048000 хворих на ЦД [1]. Щорічно кількість вперше діагностованих випадків становить 6-10% до загального числа хворих, що призводить до його подвоєння через кожних 10-15 років [6].

Патогенез ЦД 1 типу містить дві фази: під час першої з них під впливом зовнішніх чинників відбувається пригнічення функції бета-клітин підшлункової залози [2,5]. Друга фаза вважається HLA-залежною і призводить до швидкої автоімунної деструкції бета-клітин. У дорослої людини друга фаза має більш повільний перебіг (порівняно з дитячим віком), і прогресування недостатності бета-клітин відбувається впродовж декількох місяців чи навіть років. Пізній або повільний початок ЦД 1 типу йменують латентним автоімунним діабетом у дорослих (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) [3,4]. З огляду на, що LADA має подібні ознаки як із ЦД 1-го типу, так і з ЦД 2-го типу, безсумнівний нау-

ково-практичний інтерес становить вивчення і прогнозування можливих ускладнень ЦД у цій когорті пацієнтів.

Мета дослідження. Встановити особливості показників структури та гемодинаміки серця при повільно прогресуючому автоімунному діабеті у дорослих.

Матеріал і методи. Обстежено 32 особи з повільно прогресуючим автоімунним діабетом у дорослих (група 1) і 22 пацієнти на ЦД типу 2 (група 2). Діагноз LADA встановлено на підставі імунологічного дослідження, яке включало визначення наявності автоантитіл до бета-клітин: автоантитіл до клітин островців Лангерганса (Isletest-ICA), антитіл до інсуліну – IAA (Insulin Autoantibodies), антитіл до глутаматдекарбоксілази (GAD-ab). Стан компенсації ЦД оцінювали за сукупністю клінічних проявів хвороби й основних біохімічних показників. Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначали за допомогою стандартних наборів на апараті "Bio-Rad" (США). Враховуючи негативний вплив на організм порушеного метаболічного статусу, нами зроблено оцінку морфології та функції серцево-судинної системи в обстежених пацієнтів. Допплер-ехокардіографія виконувалася ультразвуковою