

*На правах рукописи*



**Мудрак Дмитрий Андреевич**

**Морфология вилочковой железы при гиперплазии  
у плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде**

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва– 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Маслякова Галина Никифоровна**

**Официальные оппоненты:**

**Барина Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского», патологоанатомическое отделение, руководитель отделения

**Щеголев Александр Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-е патологоанатомическое отделение, заведующий отделением

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» декабря 2025 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.31 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Блинова Екатерина Валериевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Вилочковая железа (тимус) – центральный орган иммуногенеза, одной из важнейших функций которого является антиген-независимая дифференцировка Т-лимфоцитов. Нарушения функционирования вилочковой железы имеют наибольшее значение в детском возрасте, особенно, в период младенчества, так как в это время ребенок более подвержен воздействию неблагоприятных факторов ввиду функциональной незрелости ряда органов и систем [Кузьменко Л.Г. и соавт., 2010; Кулида Л.В., Перетятко Л.П. 2010].

Являясь органом иммуногенеза, вилочковая железа реагирует на все патологические процессы, развивающиеся в организме человека, и во многом определяет тяжесть течения многочисленных заболеваний. Так, например, при синдроме внезапной детской смерти в 67,4% случаев единственным патологическим процессом, выявляемым при вскрытии, являлось увеличение вилочковой железы [Ровда Ю.И. и соавт., 2018].

В практической патологической анатомии до настоящего времени используется таблица размеров масс органов за авторством А.И. Абрикосова (1948). В вышедших в последние годы изданиях [Автандилов Г.Г., 2002; Пальцев М.А., 2002], приводятся данные А.И. Абрикосова 1948 года с ссылкой на автора. Массе вилочковой железы у плодов и маловесных детей посвящены лишь единичные работы А.П. Милованова (2006) Перетятко Л.П. и соавт., (2005), где авторы приводят массу тимуса плодов при сроке гестации 8-28 недель. Следует отметить, что все указанные таблицы представляют массу вилочковой железы в возрастном аспекте. Однако в литературе имеются сведения, что масса органов имеет большую корреляцию с массой тела [Grandmaison G.L., 2001].

С появлением в практике секционной работы новых категорий вскрытий: плодов и новорожденных с массой от 500гр, появилась необходимость в разработке актуальных показателей массы вилочковой железы для этой категории трупов. В настоящее время морфометрические таблицы с современными данными массы вилочковой железы от массы тела отсутствуют.

В настоящее время морфометрические таблицы с современными данными зависимости массы вилочковой железы от массы тела отсутствуют.

Анализ публикаций, представленный в Научной электронной библиотеке (Elibrary) за последние 47 лет показал наличие 120 работ, посвященных вилочковой железе, из них только 11 освещают вопросы морфологии тимуса у человека.

В литературных источниках данные о морфологии вилочковой железы с увеличенной массой практически отсутствуют, так же, как и публикации по изучению клеточного состава долек вилочковой железы с увеличенной массой с применением иммуногистохимических методов исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Работы последних лет, посвященные вопросу диагностики гиперплазии вилочковой железы, прежде всего, основаны на данных, полученных в ходе ультразвукового исследования. Сами авторы отмечают, что при переходе на фактические величины возможны некоторые погрешности. Кроме того, в доступной литературе освещено недостаточно случаев, чтобы сформировать представление об условной норме и патологии вилочковой железы [Ластовка И.Н. и соавт, 2011; Кузьменко Л.Г., Киселева Н.М., 2016]. Морфологических работ, посвященных гиперплазии тимуса у детей, в последнее время, публикуется мало и посвящены они освещению гистологических изменений вилочковой железы при различных конкретных нозологических формах [Кулида Л. В., 2010; Lavini S. et al., 2008]. Нельзя исключить, что сам вопрос постановки диагноза гиперплазии вилочковой железы имеет большие трудности. В практической патологической анатомии практически отсутствуют данные о критериях постановки данного диагноза. Патологоанатомы в своей практической деятельности используют таблицы масс органов за авторством А.И. Абрикосова (1948), Л.К. Жолобова (1959), Grandmaison G.L. и соавт. (2001), Г.Г. Автандилова (2002), М.А. Пальцева (2002). Следует отметить, что данные о массе вилочковой железы в упомянутых таблицах либо вообще отсутствуют, либо делаются ссылки на данные сороковых годов прошлого века. Массе вилочковой железы у плодов и маловесных детей посвящены лишь единичные работы А.П. Милованова (2006), Л.Л. Панкратьевой (2014), Л.П. Перетятко и соавт., (2005).

Положения, изложенные выше определили актуальность данного исследования и позволили сформулировать следующие цель и задачи диссертации.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** Установить морфологические критерии увеличения вилочковой железы при патологических состояниях в перинатальном периоде.

### **Задачи исследования**

1. Изучить морфометрические параметры вилочковой железы плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде и выполнить корреляционный анализ

между массой органа и следующими параметрами: сроком гестации плодов, продолжительностью жизни новорожденных, причиной смерти, массой и длиной тела.

2. Сопоставить данные морфометрических параметров вилочковой железы у плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде, с различной массой тела и оформить результат анализа в виде оценочной таблицы.

3. Провести сравнительный анализ морфометрических показателей вилочковой железы с увеличенной массой и без ее увеличения у плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде.

4. Выявить гистологические маркеры увеличенной вилочковой железы у новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде.

5. Охарактеризовать с помощью иммуногистохимических маркеров CD1a, CD3, CD68, CD163, CK19, Pan-CK, клеточный состав вилочковой железы с гиперплазией у новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде.

6. Провести сравнительный анализ морфологического строения телец Гассала в вилочковой железе с гиперплазией вилочковой железы у новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде.

### **Научная новизна**

Составленная таблица соответствия массы вилочковой железы массе тела плодов и новорожденных от 300 г до 5500 г позволяет оптимизировать посмертную диагностику гиперплазии вилочковой железы (ретроспективный анализ материала позволил выявить гиперплазию вилочковой железы в 27% случаев). Объективность и правомочность данных, приведенных в таблице, доказана высокими значениями коэффициента корреляции ( $R_{\text{Спирмена}} = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ), совпадением значений коэффициентов линейной регрессии, а также объемом выборки (922 случая).

Доказано, что для расчета «эталонных» значений соотношений массы тела и массы вилочковой железы могут применяться только показатели масс от 25 до 75 перцентиля, которые исключают их искажения, вызванные воздействием неких внешних факторов, как например, характер заболевания, его длительность, срок гестации плодов и продолжительность жизни новорожденных, что подтверждается наложением графиков полиномиальной регрессии, описывающих зависимость массы тимуса от массы тела при инфекционных ( $y=16,65x^2-93,487x+133,56$ ) и неинфекционных заболеваниях ( $y=13,937x^2-75,662x+104,47$ ).

Установлено, что динамика изменения массы вилочковой железы по отношению к массе тела между группой плодов и группой новорожденных не имеет существенных отличий ( $k_1=1,45$ ;  $k_2=1,38$ ;  $p>0,05$ ).

Показано, что площадь долек в увеличенной по массе вилочковой железе уменьшается на 15%. На основании этого предложен новый гистологический критерий – индекс граничащих долек тимуса (ИГДТ), позволяющий выявлять степень увеличения вилочковой железы и диагностировать ее увеличение при описании гистологического препарата. Так, нормальной массе тимуса соответствует значение индекса в диапазоне от 0,960 до 1,855; 1-й степени – 1,856 - 1,886; 2-й степени – 1,887 - 2,142; 3-й степени – более 2,143.

Установлено, что общее количество клеток в поле зрения коркового слоя вилочковой железы с гиперплазией повышается на 25,6% ( $p < 0,001$ ) и составляет более 170 клеток в поле зрения. Увеличение количества клеток происходит за счет лимфоцитов, моноцитов, базофилов, тучных клеток и В-клеток. Доля макрофагов в корковом слое вилочковой железы с гиперплазией уменьшается по сравнению с аналогичным показателем в тимусах с нормальной массой ( $Me - 15,5$ , и  $Me - 25,9$  соответственно,  $p=0,005$ ).

Выявлено, что в мозговом слое вилочковых желез с увеличенной массой происходит образование фолликулярных структур, сформированных CD1a-положительными клетками, т.е. незрелыми лимфоцитами.

Установлено, что доля прогрессивных и зрелых телец Гассалья в вилочковой железе с гиперплазией уменьшается по сравнению с вилочковой железой, имеющей нормальную массу, в 2,3 и 1,6 раз соответственно, при этом доля регрессивных телец увеличивается практически в 2 раза.

Определено, что в корковом слое вилочковой железы с снижается количество цитокератин-19 положительных клеток на 91%, тогда как доля цитокератин-19 положительных клеток в микроокружении телец Гассалья, расположенных в мозговом слое, достоверно не изменяется и составляет 7,8% ( $p>0,05$ ).

### **Теоретическая и практическая значимость**

Получены данные о частоте встречаемости гиперплазии вилочковой железы. Расширены представления о возможных патологических процессах, лежащих в основе увеличения вилочковой железы: выявлены особенности гистологической структуры и клеточного состава органа, сопряженные с его увеличением. Установлен факт наличия сильной прямой корреляции массы тела и массы вилочковой железы.

Для применения в практической патологической анатомии разработана таблица распределения масс вилочковой железы в зависимости от массы тела для плодов и новорожденных раннего неонатального периода, применяемая в секционном разделе работы врача-патологоанатома (акты внедрения результатов НИР в практику лечебной работы №№ 14-17 от 21.11.2024 г.) и учебном процессе при освоении программы по специальности патологическая анатомия для ординаторов и студентов (акт внедрения результатов НИР в учебную работу кафедры патологической анатомии №1252 от 15.11.2024 г.).

Для определения факта увеличения массы вилочковой железы только по гистологическим срезам разработана формула вычисления индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ). Полученные показатели значений ИГДТ, дающие представление о степени увеличения вилочковой железы, позволили вычислить референсные значения каждой из трех степеней ее увеличения и применять их в патологоанатомической практике.

Установлено, что тимический индекс может быть использован для оценки состояния вилочковой железы, но неудобен для применения в практике врача-патологоанатома.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты внедрены в учебный процесс кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, практическую секционную работу патологоанатомического отделения КБ №1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ, патологоанатомическое отделение ГУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Саратова, объединенной детской прокуратуры на базе ГУЗ ГКБ №8 г. Саратова, ГУЗ «Перинатальный клинический центр Саратовской области», ГАУЗ «Энгельская клиническая городская больница №1, г. Энгельс».

### **Методология и методы исследования**

Методология работы построена на основе применения совокупности аналитических методов и использования системного и комплексного подхода для анализа полученных морфометрических, гистологических данных и результатов иммуногистохимического исследования увеличенной вилочковой железы.

Объектом исследования явились кусочки вилочковой железы плодов и новорожденных раннего неонатального периода, фиксированные в 10% растворе забуференного нейтрального раствора формалина, и залитые в парафиновые блоки. Методы, использованные в работе: классические морфологические, морфометрические,

иммуногистохимические с использованием коммерческих маркеров: CD1a, CD3, CD68 CD163, CK19, Pan-CK, статистические.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал во всех этапах исследования: от постановки задач, разработки дизайна исследования, набора секционного материала и его гистологической обработки, гистологического исследования (включая морфометрию), формирования базы данных, статистической обработки полученных результатов, их обсуждения, формулировки выводов и практических рекомендаций, написания текста диссертации.

Автором освоены и самостоятельно проведены гистологические методы обработки материала и иммуногистохимические реакции; выполнен комплексный анализ полученных результатов гистологического, морфометрического и иммуногистохимического методов исследования, выполнен аналитический и статистический анализ полученных результатов; сформулированы научное обоснование и выводы. Автором лично были написаны и оформлены тезисы, статьи к публикации, подготовлены и сделаны доклады на конференциях, подготовлена база данных и получено государственное свидетельство о ее регистрации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Масса вилочковой железы имеет сильную прямую корреляцию с массой тела и менее выраженную зависимость от срока гестации плодов и продолжительности жизни новорожденных раннего неонатального периода.

Разработанный алгоритм выявления гиперплазии вилочковой железы у плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде, оптимизирует процесс посмертной диагностики и может рекомендоваться к применению в практике врачей-патологоанатомов.

2. Достоверными гистологическими признаками гиперплазии вилочковой железы являются: увеличение количества долек с уменьшением их площади, а также увеличение количества клеток в корковом слое, в основе которого лежит гиперплазия CD3 и CD68 положительных клеток, а также расчет индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ), позволяющего диагностировать степень ее увеличения.

3. Гиперплазия вилочковой железы независимо от причины гибели плода и новорожденного сопровождается реакцией со стороны телец Гассалья и проявляется снижением количества прогрессивных и зрелых телец и повышением числа телец регрессивного типа.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, следующим областям исследований: пункт 1. Распознавание и характеристика этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие конкретных заболеваний (нозологических форм), на основании прижизненных и постмортальных патологоанатомических исследований клеток, тканей, органов и организма при использовании современных методических и технологических возможностей морфологии в сочетании с молекулярной биологией, молекулярной генетикой и эпигенетикой; пункт 3. Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярногенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики; пункт 4. Исследование морфо- и танатогенеза заболеваний, роли различных органных, тканевых систем в становлении основного заболевания (полиорганность патологии) и его исходах; пункт 5. Совершенствование клинико-морфологических классификаций болезней с их симптомами и синдромами, определяемыми спецификой этиологических факторов. Разработка теории диагноза.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность описанных результатов в диссертационном исследовании, сделанных выводов, обсуждений и заключения подтверждается:

– объемом использованного в работе материала: 922 протокола патологоанатомических исследований трупов плодов и новорожденных, 414 гистологических блока, 774 гистологических микропрепарата, 587 микрофотографий гистологических препаратов;

– высоким научно-методическим уровнем с применением традиционных и современных гистологических, морфометрических и иммуногистохимических методов исследования с использованием сертифицированного оборудования, коммерческих красителей и наборов с действующим сроком годности и применением адекватных в каждом случае статистических методов (параметрических и непараметрических).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 публикаций, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 5 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, приложения. Материал изложен на 133 страницах печатного текста, содержит 19 таблиц и иллюстрирован 24 рисунками, содержащими 44 микрофотографий, 11 графиков и 1 алгоритм. Список литературы содержит 174 источника, из них 119 отечественных и 55 зарубежных публикаций.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные в ходе диссертационной работы результаты внедрены в учебный процесс кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» Минздрава России, практическую секционную работу патологоанатомического отделения КБ №1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ, патологоанатомическое отделение ГУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Саратова, объединенной детской прозектуры на базе ГУЗ ГКБ №8 г. Саратова, ГУЗ «Перинатальный клинический центр Саратовской области», ГАУЗ «Энгельсская клиническая городская больница №1, г. Энгельс» (акты внедрения результатов НИР в практику лечебной работы №№ 14-16 от 21.11.2024 г.). Результаты исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России при освоении программы по специальности патологическая анатомия для ординаторов и студентов (акт внедрения результатов НИР в учебную работу кафедры патологической анатомии №1252 от 15.11.2024 г.).

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты» с международным участием, посвященной 90-летию Клиник СамГМУ (Самара, 2020); IX всероссийской неделе науки с международным участием, посвященной 75-летию победы в Великой Отечественной войне (Саратов, 2020); VII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологоанатомической практики» (Челябинск, 2023); XIII юбилейном пленуме

Российского общества патологоанатомов (Саратов, 2023); Всероссийской научной конференции с международным участием YSRP (Саратов, 2024).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика материала**

Исследования проводили на секционном материале. Проанализировано 922 протокола вскрытия трупов плодов и новорожденных раннего неонатального периода умерших в стационарах города Саратова с 2017 по 2021 годы. При формировании когорты исследования были выделены следующие критерии включения в исследование: срок гестации свыше 18 недель, отсутствие признаков аутолиза у плодов, продолжительность жизни до 168 часов у живорожденных, наличие в протоколе патологоанатомического вскрытия данных о массе вилочковой железы и массе тела на момент смерти.

### **Методы исследования**

Для установления соответствия массы вилочковой железы возрасту и массе тела ребенка рассчитывали тимический индекс (ТИ%), как отношение массы вилочковой железы к массе тела в граммах, выраженный в процентах.

$$\text{ТИ}\% = \frac{\text{масса тимуса, в граммах}}{\text{масса тела, в граммах}} \times 100\%$$

Для гистологического исследования сырой материал изымался во время аутопсий и помещался в забуференный 10% раствор формалина. Через 24 часа материал подвергали стандартной спиртовой проводке с использованием изопропилового спирта и последующим изготовлением парафиновых блоков. Микротомию проводили на ротационном микротоме Sakura Accu-Cut SRM 200 при толщине среза 5 мкм. Обзорное микроскопическое исследование проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимических реакций использовали антитела CD1a, CD3, CD68, CD163, CK19, Pan-CK. Постановку реакций проводили при помощи мультимерной безбиотиновой системы детекции Reveal – Biotin-Free Polyvalent DAB (Spring Bioscience Corp., США). При проведении иммуногистохимических реакций в обязательном порядке были поставлены положительные и негативные внешние контроли.

Морфометрические измерения и микрофотографирование проводили не менее чем в 10 полях зрения каждого микропрепарата при помощи микровизора mVizo-103. В каждом случае оценивали толщину капсулы вилочковой железы, площадь долек, площадь мозгового вещества, площадь коркового вещества, количество долек, граничащих в поле

зрения (при увеличении в 64.6х), количество телец Гассалья в поле зрения (при увеличении в 246.4х), площадь телец Гассалья. Кроме того, высчитывали индексы мозгового (ИМВ%) и коркового вещества (ИКВ%), как отношение соответствующей площади к площади долики, выраженное в процентах по формулам:

$$\text{ИМВ\%} = \frac{\text{площадь мозгового вещества}}{\text{площадь долики}} \times 100\%$$

$$\text{ИКВ\%} = \frac{\text{площадь коркового вещества}}{\text{площадь долики}} \times 100\%$$

Для оценки морфофункционального состояния телец Гассалья в 10 случайных полях мозгового вещества долек вилочковой железы подсчитывали их количество и определяли степень их зрелости (при увеличении 774.0х) с применением классификации, предложенной А. Г. Беловешкиным (2014).

Для выявления гистологических признаков увеличения вилочковой железы из всех случаев, попавших в исследование, были взяты случаи смерти детей в раннем неонатальном периоде (n= 414). Морфометрическое исследование выполняли при помощи микровизора mVizo-103. Для проведения иммуногистохимического исследования клеточных популяций вилочковой железы, включая тельца Гассалья было изучено 60 случаев секционного материала новорожденных, умерших в неонатальном периоде.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программного пакета Microsoft Excel 2010. Для общих обзорных статистических целей при помощи критерия Шапиро-Уилка, рассчитаны следующие параметры: медианы (Me), 25-й и 75-й процентили (q25 и q75), а также максимумы (max) и минимумы (min). Для определения характера, степени и силы взаимного влияния тех или иных признаков друг на друга рассчитывали коэффициент корреляции (r) Пирсона. Завершающим этапом этого раздела статистического анализа было вычисление уравнений линейной регрессии через встроенные в Microsoft Excel операторы. Для определения достоверности отличий в группах был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. С целью выявления факторов риска и их возможного влияния на исход был рассчитан непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Динамика изменений массы вилочковой железы плодов и новорожденных в зависимости от сроков гестации и продолжительности жизни**

На основании анализа 922 протоколов вскрытия умерших плодов и новорожденных раннего неонатального периода было установлено, что масса вилочковой железы у плодов,

так и новорожденных в зависимости от сроков гестации и продолжительности жизни изменяется одинаково: поступательно увеличивается с 18 по 38 неделю, после чего наблюдается ее некоторое снижение, однако к моменту родов масса вилочковой железы приближается к значениям 38 недели. В раннем неонатальном периоде отмечается снижение массы вилочковой железы (относительно послеродовых значений) к третьему дню жизни, что, вероятно, связано с процессами адаптации и физиологической убылью веса новорожденного

При изучении динамики изменения массы вилочковой железы в зависимости от массы тела были выявлены следующие тенденции. Масса вилочковой железы увеличивается согласовано с массой тела до веса в 3500 г, затем так же наблюдается незначительное снижение ее массы с последующим восстановлением до исходного уровня.

Различий в динамике изменения массы вилочковой железы между группой плодов и группой новорожденных не было отмечено существенных отличий.

Известно, что наибольшее напряжение на иммунную систему человека приходится на период развития инфекционных заболеваний, когда она мобилизует свои защитные механизмы для борьбы с инфекцией. Именно поэтому было решено проанализировать различия в массе вилочковой железы детей с инфекционной и неинфекционной патологией.

Для этого были выделены две группы: 1 группа – плоды и умершие новорожденные от инфекционных заболеваний (n=67) и 2 группа – плоды и умершие новорожденные от неинфекционных заболеваний (n=855).

Анализ показал, что масса тела детей во второй группе была в два раза больше, чем масса тела детей из первой группы. Аналогичные изменения были отмечены и в массе вилочковой железы. То есть динамика изменений массы вилочковой железы по отношению к массе тела была такой же, независимо от вида патологии.

На основании полученных данных было решено проанализировать поведение такого интегрального показателя, как тимический индекс (ТИ%), определяемого как отношение массы вилочковой железы к массе тела в граммах, выраженный в процентах.

Расчет коэффициента корреляции Спирмена (R) показал, что с увеличением массы тела увеличивается и масса вилочковой железы. В обеих группах взаимосвязь масс оказалась сильной:  $R=0,8477$  ( $p<0,001$ ) – для первой группы;  $R=0,7991$  ( $p<0,001$ ) – для второй. Для более детального изучения далее был проведен анализ динамики изменения ТИ% в трех диапазонах: до 25-го перцентиля, от 25-го до 75-го перцентиля, выше 75-го

процентиля. Согласно этим диапазонам, был проведен сравнительный анализ масс вилочковой железы в группах с инфекционными и неинфекционными заболеваниями.

В интервале значений ТИ% до 25 процентиля (группа А) оказалось 249 случаев: 23 из группы детей и плодов с инфекционными заболеваниями и 226 – с неинфекционными). В интервале ТИ% от 25 до 75 процентиля (группа Б) попал 451 случай: 29 с инфекционной патологией и 422 с неинфекционной патологией) в интервал от 75 до 100 процентиля (группа В) – 222 случая: с инфекционной патологией – 15; с неинфекционной патологией – 207.

Для каждого из диапазонов была построена точечная диаграмма и произведен расчет уравнения полиномиальной регрессии. В первой и третьей группах (группы «А» и «В») данные графики вели себя разнонаправлено, что свидетельствует о том, что на динамику изменения массы вилочковой железы при увеличении массы тела в этих группах оказывали влияния какие-то внешние факторы, как например: характер заболевания, его длительность, срок гестации у плодов и продолжительность жизни у новорожденных и т.д.

В результате анализа графика зависимости массы тимуса от массы тела из группы «Б» (от 25 до 75 процентиля) у детей и плодов с инфекционными и неинфекционными заболеваниями было установлено следующее: линии графиков полиномиальной регрессии практически накладывались друг на друга во всем изучаемом диапазоне массы тела. Именно эти факты позволили предположить, что данная тенденция исключает влияние каких-либо других факторов и поэтому именно эти случаи ( $n = 451$ ) из этой группы легли в основу составления таблицы «гармоничного» развития массы вилочковой железы в зависимости от массы тела (Таблица1).

Ретроспективный анализ случаев, с применением данной таблицы позволил установить, что вилочковая железа с гиперплазией встречалась в 27% случаев, тогда как в клиническом заключительном диагнозе мы не встретили ни одного упоминания о возможном ее увеличении. В патологоанатомическом диагнозе сведения об увеличении вилочковой железы были обнаружены в 9 случаях, что составило 2,2%.

Установлено, что тимический индекс может быть использован для оценки состояния вилочковой железы, но неудобен для применения в практике врача-патологоанатома, так требует дополнительных расчетов.

Таблица 1 - Масса вилочковой железы плодов и умерших новорожденных в зависимости от массы тела

<b>Масса тела, г</b>	<b>300 -500</b>	<b>500-599</b>	<b>600-699</b>	<b>700-799</b>	<b>800-899</b>	<b>900-999</b>
<b>Масса тимуса, г</b>	1,1-1,48	1,85-2,09	1,88-2,08	2,08-2,18	2-2,13	2,96-3,13
<b>Масса тела, г</b>	<b>1000-1099</b>	<b>1100-1199</b>	<b>1200-1299</b>	<b>1300-1399</b>	<b>1400-1499</b>	<b>1500-1999</b>
<b>Масса тимуса, г</b>	2,97-3,11	3-3,13	3,96-4,11	4,76-4,96	4,44-4,58	4,63-5,39
<b>Масса тела, г</b>	<b>2000-2499</b>	<b>2500-2999</b>	<b>3000-3499</b>	<b>3500-3999</b>	<b>4000-5500</b>	
<b>Масса тимуса, г</b>	6,38-7,11	9,51-10,22	10,23-11,17	12,54-13,12	12,36-15,09	

### **Морфологическая характеристика вилочковой железы с гиперплазией**

Составленная таблица соответствия массы вилочковой железы массе тела новорожденного позволила отобрать 2 группы, в первую группу (группу сравнения) вошли 302 случая умерших новорожденных у которых вилочковая железа была в пределах нормы, вторую группу (группа исследования) составили новорожденные с увеличенной вилочковой железой (n = 112).

Анализ документации умерших новорожденных в данной группе показал, что в 32% случаев дети родились от доношенной беременности.

По половой принадлежности случаи распределились следующим образом: 62% (n=256) - трупы мужского пола и 38% - женского (n=158). Среди умерших новорожденных в группе с увеличенной вилочковой железой (n=112) 62,5% составляли новорожденные мужского пола.

Анализ причин смерти детей показал, что структура смертности у новорожденных с увеличенной вилочковой железой отличается от структуры смертности группы детей с ее нормальной массой. Новорожденные в увеличенной массой вилочковой железы умирали в 2,5 раза чаще от врожденных пороков развития и 1,9 раз чаще от инфекционной патологии. Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода в этой группе новорожденных фиксировались в 1, 8 раза реже.

Медиана массы вилочковой железы в группе сравнения составила 6,0 г, т.е. в три раза меньше, чем в группе исследования – 18,28 г (p=0,00053). Тимический индекс в группе

сравнения составил 0,39; соответствующий показатель при увеличении вилочковой железы составил 0,46 ( $p=0,00064$ ).

При гистологическом исследовании установлено, что гиперплазия вилочковой железы характеризуется уменьшением площади долек, в среднем на 15%, а в самой дольке происходит увеличение доли коркового вещества. Соотношение площади коркового вещества к мозговому в увеличенной вилочковой железе составляет 5,7:1, тогда как в норме – 2,1:1.

Установлено, что в увеличенной вилочковой железе количество долек, попадающих в поле зрения микроскопа, увеличивается на 34%. На основании этого был разработан способ диагностики увеличения вилочковой железы по гистологическим препаратам у детей в раннем неонатальном периоде с использованием нового гистологического критерия – индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ), определяемого по формуле:

$$\text{ИГДТ} = \frac{\text{Среднее количество граничащих долек}}{S_{\text{поля зрения}}}$$

Полученные показатели значений индекса граничащих долек тимуса с последующей их математической обработкой позволили составить таблицу, дающую представление о степени увеличения тимуса и очень удобную для применения в практике детского патологоанатома (Таблица 2).

В результате исследования установлено, что общее количество клеток в поле зрения в корковом слое в вилочковой железе с увеличенной массой было больше на 25,6% ( $p<0,001$ ) (Рисунок 1).

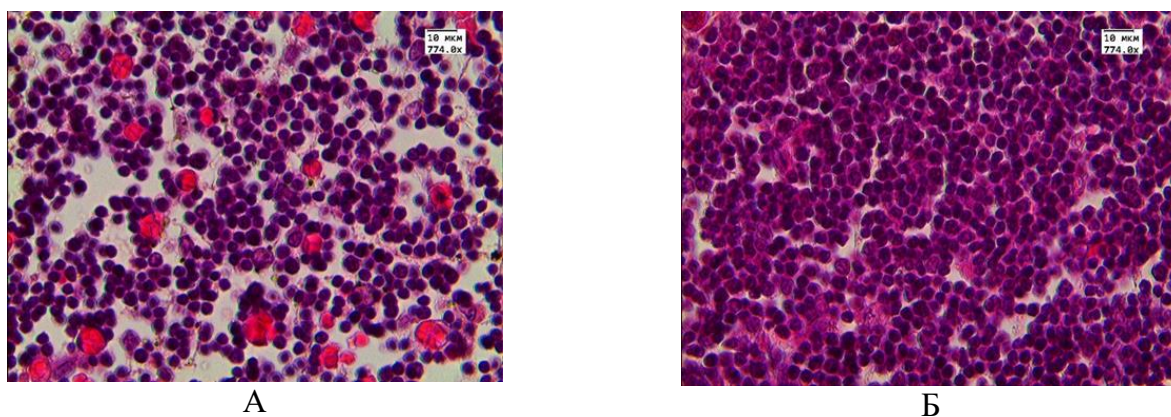


Рисунок 1 - Увеличение количества клеток в корковом слое вилочковой железы. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 774$ . А – вилочковая железа без увеличения; Б – вилочковая железа с увеличенной массой

Таблица 2 - Интерпретация значений ИГДТ для определения степени гиперплазии вилочковой железы

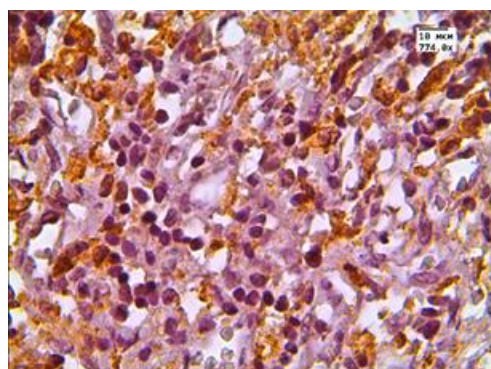
Значение ИГДТ	Норма	Гиперплазия вилочковой железы		
		I степень	II степень	III степень
	0,960 - 1,855	1,856 - 1,886	1,887 - 2,142	> 2,143

Общее количество клеток в мозговом слое вилочковой железы достоверно не отличалось в обеих группах. Подсчитано, что увеличение общего количества клеток в корковом слое до 170 и более, в поле зрения микроскопа при увеличении 774 х может служить еще одним гистологическим маркером увеличения массы вилочковой железы.

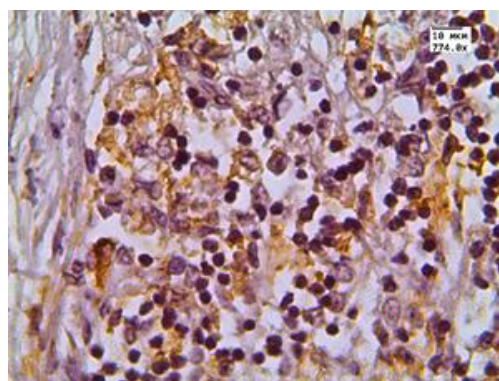
ИГХ-исследование показало, что увеличение доли коркового слоя происходит в основном за счет CD3 и CD68 положительных клеток, т.е. тимоцитов, макрофагов, моноцитов, базофилов, тучных клеток и В-клеток (Таблица 3).

Достоверных отличий в долях CD3<sup>+</sup> и CD68<sup>+</sup> в клетках мозгового слоя вилочковой железы с увеличенной массой и без ее увеличения не выявлено.

Экспрессия маркера CD163 в срезах вилочковых желез 2 группы достоверно снижалась как в корковом, так и в мозговом слоях вилочковой железы (Таблица 3, Рисунок 2).



А



Б

Рисунок 2 - Иммуногистохимические реакции с антителами к CD163, корковое вещество вилочковой железы, докрашивание – гематоксилином, увеличение ×774. А – вилочковая железа без увеличения; Б – вилочковая железа с увеличенной массой.

В корковом слое вилочковой железе с увеличенной массой количество цитокератин-19 положительные клеток уменьшалось (Таблица 3). Они располагались преимущественно в корковом веществе непосредственно у междольковых перегородок (Рисунок 3), не формировали сеть, ни в корковом, ни в мозговом веществе. Доля СК-19 положительных клеток в мозговом достоверно не изменялась и составляла около 8%.

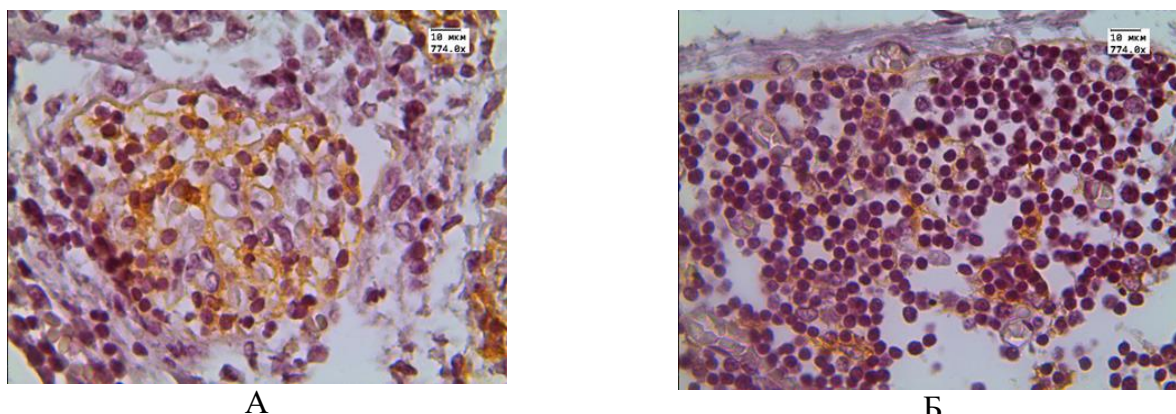


Рисунок 3 - Иммуногистохимические реакции с антителами к СК-19, корковое вещество вилочковой железы, докрасивание – гематоксилином, увеличение  $\times 774$ . А – вилочковая железа без увеличения; Б – вилочковая железа с увеличенной массой

Таблица 3 - Экспрессия ИГХ маркеров (%) в корковом слое вилочковой железы

Локализация	Маркер	Группа 1 (без увеличения ВЖ) Me (q25-q75) {min-max}	Группа 2 (с увеличенной ВЖ) Me (q25-q75) {min-max}	p
Корковый слой ВЖ	CD3	14,2 (9,5-23,1) {6,8-50,0}	37,7 (36,8-41,1) {21,1-48,4}	0,009
	CD68	4,1 (3,7-5,6) {3,6-6,9}	13,8 (7,3-14,3) {3,8-21,7}	0,001
	CD163	25,9 (21,3-33,3) {16,7-49,5}	15,5 (11,3-25,0) {6,4-30,0}	0,005
	СК19	7,85 (4,66-10,75) {0-15,93}	0,67 (0-2,05) {0-5,13}	0,00
	Общее количество клеток	145 (125-167) {114-187}	186 (170-225) {137-253}	p<0,001

Примечание: Использован непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

В мозговом слое долек тимуса с увеличенной массой обнаружены CD1a-положительные клетки. Данный факт свидетельствует о нарушении процессов дифференцировки и селекции тимоцитов в вилочковой железе с увеличенной массой. Кроме того, данные клетки могут попадать в периферический кровоток, что ведет к недостаточности клеточного иммунитета.

### **Иммуногистохимическая характеристика телец Гассалья в вилочковой железе с гиперплазией**

В вилочковой железе с увеличенной массой общее количество телец Гассалья (ТГ) снижалось. В группе сравнения соотношение ТГ (прогрессивные : зрелые : регрессивные) составляло 1 : 2,8 : 2, то есть преобладали зрелые тельца. В исследуемой группе подобное соотношение составляло 1 : 4,1 : 8,4, то есть преобладали регрессивные тельца, что свидетельствовало о замедлении процессов обновления ТГ (Таблица 4).

Таблица 4 - Соотношение телец Гассалья по степени зрелости в вилочковых железах с увеличенной массой и без ее увеличения

Группа Тельца Гассалья	1 группа (ВЖ без увеличения массы)	2 группа (ВЖ с увеличенной массой)	Z	p
	Me (q25-q75) {min-max}	Me (q25-q75) {min-max}		
Количество в поле зрения	5 (4-6) {1-10}	4 (3-6) {1-9}	-2,030	0,042
Прогрессивные, %	16,67 (0-25) {0-100}	7,14 (0-25) {0-50}	-1,32	0,186
Зрелые, %	46,43 (25-60) {0-100}	29,17 (16,67-50) {0-75}	4,71	0,000
Регрессивные, %	33,33 (20-66,67) {0-100}	60 (50-66,67) {0-100}	5,30	0,000
Примечание: Использован непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$ .				

Проведение сравнительного анализа между двумя группами показало, что доля прогрессивных и зрелых телец в 2 группе (с увеличенной массой вилочковой железы)

уменьшается по сравнению с 1 группой (нормальной массой) в 2,3 и 1,6 раз соответственно, при этом доля регрессивных телец увеличивается практически в 2 раза.

Проведенный анализ 922 протоколов вскрытия и результатов гистологического исследования аутопсийного материала плодов и новорожденных выявил наличие сильной корреляции массы вилочковой железы с массой тела и позволил составить оценочную таблицу гармоничного соответствия массы вилочковой железы и массы тела для современного периода. Результаты исследований, представленные в таблице, дополняют имеющиеся сведения о массе вилочковой железы у плодов и новорожденных в раннем неонатальном периоде. Ретроспективный анализ этих же случаев с применением данной таблицы позволил установить, что вилочковая железа с увеличенной массой встречается в 27% случаев, тогда как в клиническом заключительном диагнозе сведений о возможном увеличении вилочковой железы мы не встретили. В патологоанатомическом диагнозе только в 9 случаях имелись данные об увеличении вилочковой железы, что составило 2,2%. Эти показатели свидетельствуют о гиподиагностике данной патологии.

На основании гистологической картины гиперплазированного тимуса был разработан способ вычисления индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ). Установлено, что значение ИГДТ 0,960 - 1,855 1 – соответствует норме. При значениях ИГДТ 1,856 - 1,886 можно говорить об увеличении вилочковой железы I степени, при значениях ИГДТ 1,887 - 2,142 – об увеличении II степени, а при ИГДТ > 2,143 – III степени. Мы считаем, что при увеличении вилочковой железы I и II степени логичнее применять термин «гиперплазия» вилочковой железы, а при III степени уместно применение термина «тимомегалии».

Установлено, что с уменьшением площади долек меняется соотношение площадей коркового и мозгового вещества. В вилочковой железе с нормальной массой это соотношение составляет 2,1:1, с увеличенной массой – 5,7:1. Увеличение коркового слоя происходит за счет увеличения общего количества клеток. Установлено, что в вилочковой железе с нормальной массой общее количество клеток составляет – 145 (Me: 125-167), а в вилочковой железе с увеличенной массой – 186 (Me: 170-225) ( $p = 0,001$ ). То есть, если при подсчете количества клеток коркового слоя вилочковой железы мы получаем показатели более 170 клеток, то это также является показателем увеличенной вилочковой железы.

Иммуногистохимическое изучение клеточной популяции, составляющей корковый слой увеличенного тимуса, позволило установить, что увеличение вилочковой железы происходит за счет CD3 и CD68 положительных клеток. Что касается СК-19

положительных клеток в корковом слое вилочковой железы, то при увеличении массы органа наблюдается уменьшение их количества с нарушением формирования сетчатых структур, которые обнаруживались в вилочковых железах с нормальной массой.

Аналогичная тенденция наблюдалась и с тельцами Гассала, их количество уменьшалось в вилочковой железе с гиперплазией. В вилочковой железе с нормальной массой соотношение ТГ (прогрессивные / зрелые / регрессивные) составляло 1 : 2,8 : 2, то есть преобладали зрелые тельца. В вилочковой железе с увеличенной массой подобное соотношение составляло 1 : 4,1 : 8,4, то есть более чем в четыре раза увеличивалось количество регрессивных телец.

В мозговом слое долек тимуса с увеличенной массой обнаружены CD1a-положительные клетки. Данный факт свидетельствует о нарушении процессов дифференцировки и селекции тимоцитов в вилочковой железе с гиперплазией.

По итогам проведенного исследования разработан алгоритм диагностики гиперплазии вилочковой железы.

## **ВЫВОДЫ**

1. Для совершенствования посмертной диагностики гиперплазии вилочковой железы разработана оценочная таблица распределения масс вилочковой железы в зависимости от массы тела плода/новорожденного, позволяющая усовершенствовать ее посмертную диагностику. Объективность и правомочность данных, приведенных в таблице, доказана высокими значениями корреляционных связей и совпадением коэффициентов регрессии в двух разнородных группах.

2. В вилочковой железе с увеличенной массой происходит уменьшение площади ее долек, сопровождающееся расширением зоны коркового вещества и изменением соотношения площади коркового и мозгового вещества. В вилочковой железе с гиперплазией это соотношение составляет 5,7:1, в органе с нормальной массой – 2,1:1. Предложен способ диагностики гиперплазии вилочковой железы у детей в раннем неонатальном периоде с использованием нового гистологического критерия – индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ).

3. Достоверными гистологическими признаками гиперплазии вилочковой железы являются: площадь долек (уменьшается в среднем на 15%), количество долек, попадающих в поле зрения микроскопа (увеличивается на 34%), увеличение количества клеток в корковом слое (более 170 клеток в поле зрения при увеличении 774,0).

4. Увеличение массы вилочковой железы происходит за счет гиперплазии в корковом слое CD3 и CD68 положительных клеток, т.е. за счет лимфоцитов, моноцитов, базофилов, тучных клеток и В-клеток. Количество CD163 и СК19 положительных клеток в корковом слое вилочковой железы с увеличенной массой уменьшается по сравнению таким же показателем в вилочковой железе с нормальной массой. В мозговом веществе вилочковой железы при гиперплазии увеличивается количество CD1a-положительных клеток практически в 4 раза.

5. Установлено, что при гиперплазии вилочковой железы наблюдается снижение доли прогрессивных и зрелых телец Гассала в 2,3 и 1,6 раз соответственно, а доля регрессивных телец увеличивается более чем в 4 раза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для оптимизации диагностики гиперплазии тимуса, рекомендуется использовать разработанный алгоритм, учитывающий массу тела плодов и новорожденных, а также массу их вилочковой железы, установленные при проведении патологоанатомического вскрытия и данные гистологического исследования тимуса.

2. При отсутствии данных по массе вилочковой железы в протоколе патологоанатомического вскрытия (акта судебно-медицинского исследования) рекомендуется диагностировать ее увеличение по данным гистологического исследования с использованием нового предложенного гистологического критерия – индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ), значения которого также позволяют определить степень увеличения тимуса. Референсные значения ИГДТ позволяют уточнить одну из трех степеней ее увеличения. ИГДТ 0,960 - 1,855 – соответствует норме, 856 - 1,886 – свидетельствует об увеличении вилочковой железы I степени, 1,887 - 2,142 – II степени, > 2,143 – III степени.

3. В качестве дополнительных гистологических критериев увеличения вилочковой железы рекомендуется использовать: соотношение площади коркового вещества к мозговому веществу, которое в норме составляет 2,1:1, с увеличенной массой – 5,7:1; увеличение количества тимоцитов в корковом слое вилочковой железы более 170 клеток при увеличении 774,0; изменение соотношения зрелых и регрессивных телец Гассала, которое в норме составляет 2,8 : 2, а вилочковых железах с увеличенной массой – 4,1 : 8,4 .

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мудрак Д.А.** Гистологические признаки увеличения вилочковой железы/ **Д.А. Мудрак, Н.А. Наволокин, А.М. Мыльников, А.Е. Положенков, Г.Н. Маслякова**// **Журнал анатомии и гистопатологии.** – 2020.– Т. 9.– №2.– С. 46–52.

2. **Мудрак Д.А.** Морфометрические признаки увеличения вилочковой железы / **А.М. Мыльников, Д.А. Мудрак, А.Е. Положенков**// В книге: Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. XIV Всероссийская (88-я Итоговая) студенческая научная конференция СНО с международным участием, посвященная 90-летию Клиник СамГМУ. Самара, 2020. – С. 325.

3. **Мудрак Д.А.** Морфология вилочковой железы при инфекционных заболеваниях у детей первого года жизни/**Мудрак Д.А., Зенина Е.А., Маслякова Г.Н.**// Сб. материалов VII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологоанатомической практики»// Челябинск, 2023.- С.86-90.

4. **Мудрак Д.А.** Разработка диагностических критериев тимомегалии с помощью использования программного обеспечения Imageview / **Д.А. Мудрак, Г.Н.Маслякова** // Материалы XIII юбилейного пленума российского общества патологоанатомов. Саратов, 2023.– С. 40-42.

5. **Мудрак Д.А.** Морфология телец Гассалья и их микроокружение у новорожденных с увеличенной массой тимуса/ **Д.А. Мудрак, Н.А.Наволокин, Г.Н. Маслякова**// **Архив патологии.**– 2024.– Т.86.– № 1.– С.13-20. [Scopus].

6. **Мудрак Д.А.** Анализ экспрессии CD3, CD68, CD163 и СК-19 в тимусах детей неонатального периода при инфекционных заболеваниях /**Д.А.Мудрак, Г.Н.Маслякова** // **Саратовский научно-медицинский журнал.**– 2024.–Т. 20.–№3.–С. 327–332.

7. **Мудрак Д.А.** Изменение соотношения телец Гассалья по степени зрелости в тимусах детей, погибших в неонатальном периоде / **Д.А. Мудрак, М.А.Микаелян, А.А. Неликян, Н.Е. Кузнецова** / Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье .– 2024.–Т. 14.–№2.– С. 185.

8. **Мудрак Д.А.** Морфометрические показатели массы вилочковой железы плодов и новорожденных раннего неонатального периода / **Д.А. Мудрак**//**Саратовский научно-медицинский журнал.**– 2024.– Т.21.–№4.–С.505–511.

9. **Мудрак Д.А.** Особенности телец Гассалья у новорожденных с увеличенной массой вилочковой железы /**Д.А.Мудрак**/ Сб. материалов YSRP всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологоанатомической практики»// Саратов, 2024.- С.321-323.

10. **База данных № RU2025621734** «База данных масс вилочковой железы и массы тела детей, погибших в перинатальном периоде при различных сроках гестации и причинах смерти»/ **Мудрак Д.А.** Номер заявки 2025621265; **заявл. 07.04.2025; опуб.17.04.2025. Бюл. № 4.** – 1с.: Объем базы данных: 58 КБ.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

CD – cluster of differentiation / cluster designation (кластер дифференцировки)

СК (ЦК) – cytokeratin (цитокератин)

ВЖ – вилочковая железа

ИГДТ – индекс граничащих долек тимуса

ИГХ – иммуногистохимия

СВДС – синдром внезапной детской смерти

ТГ – тельца Гассала

ТИ – тимический индекс

ТМ - тимомегалия