

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК: 616-073.4-8-071+616-053.2

Шамансурова Индира Алишеровна

Клинико-эхографические особенности тимуса у часто болеющих детей

5A720120 – «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
профессор А.А.Фазылов

Ташкент – 2017 год
XULOSA

Timus, immun tizimini va endokrin tizimi markaziy organi bolib ush bu organlarni o'zaro bog'lig'ini taminlaydi. Immun va neyroendokrin tizimlar bolani normal rivojlanishini ta'minlaydi, yosh bolalarda ayniqsa, muhim ahamiyatga ega. Timus faoliyati buzilishi deyarli har qanday kasallik uchun bo'lgan qarshi immun tanqisligi, endokrinopatiyalar, allergiya, autoimmun kasalliklarga olib keladi.

Hozircha, bolalarda timus bezi kattalashishi sindromi baholash uchun bir yondashuv yoq. Timusni topografiyasi tufayli fizikal tekshiruv olib boorish ma'lum qiyinchiliklar mavjud.

Timus bezi 3 yoshgacha kattalashishi norma deb aytolmimiz. Timusning exografik ozgarishlari bolaning sog'lig'i holati og'irligiga dalolat emas yanada tekshiruv, agar zarur bo'lsa, talab etadi.

Ultratovush ma'lumotlar va rentgenologik tadqiqotlar qiyosiy tahlili shuni ultratovush ko'kragiga rentgen bilan solishtirganda timus hajmini aniqlash uchun yanada sezgir usul deb ko'rsatdi.

Yosh bolalarda timusning ultratovush tekshiruvi usuli hajmini taxmin parenximatov qon oqimining uchun tasvir olish uchun yuqori informatsion, arzon yo'lidir. Bu yuqumli kasalliklar bilan birga erta yoshdagi bolalarda timus bezi parenximasining ham o'zgartiradi, deb topildi.

АННОТАЦИЯ

Вилочковая железа, являясь центральным органом иммунной системы и органом эндокринной системы, осуществляет взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем. Этот факт имеет особое значение у детей раннего возраста, поскольку иммунная и нейроэндокринная системы обеспечивают нормальное развитие ребенка, поддерживают иммунологическую толерантность, способствуют адаптации к факторам окружающей среды. Нарушение функций тимуса приводит к иммунной недостаточности,

эндокринопатиям, аллергии, аутоиммунным расстройствам, на фоне которых усугубляется течение практически любого заболевания.

До настоящего времени отсутствует единый подход к оценке синдрома увеличенной вилочковой железы у детей. Из-за особенностей топографии вилочковой железы физикальное исследование имеет определенные трудности.

Данные клинических исследований не позволяют однозначно утверждать, что выявленные эхографические изменения ВЖ у детей до 3-х летнего возраста являются вариантом нормы. Определяемые эхографические изменения ВЖ не являются показателем тяжести состояния здоровья ребенка, однако требуют проведения дополнительного обследования, по необходимости - лечения.

Сравнительный анализ данных УЗИ и рентгенологического исследований показали, что УЗИ является более чувствительным методом определения размеров тимуса по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки.

Метод ультразвукового исследования вилочковой железы у детей раннего возраста является высокоинформативным, экономически доступным способом получения изображения для оценки размеров, паренхимы, кровотока. Установлено, что изменения паренхимы вилочковой железы у детей раннего возраста сочетаются с перенесенными инфекционными заболеваниями.

ANNOTATION

The thymus gland, being the central organ of the immune system and the organ of the endocrine system, interacts the immune and neuroendocrine systems. This fact is of particular importance in young children, since the immune and neuroendocrine systems provide normal development of the child, support

immunological tolerance, contribute to adaptation to environmental factors. Violation of the functions of the thymus leads to immune deficiency, endocrinopathies, allergies, autoimmune disorders, against which the course of almost any disease is aggravated.

Until now, there is no single approach to assessing the syndrome of an enlarged thymus gland in children. Due to the peculiarities of topography of the thymus, physical examination has certain difficulties.

The data of clinical studies do not allow to unequivocally assert that the revealed echographic changes in the upper respiratory tract in children under 3 years of age are a variant of the norm. The defined echographic changes in the LV are not indicative of the severity of the child's health, but require additional testing, if necessary, treatment.

Comparative analysis of ultrasound and X-ray studies showed that ultrasound is a more sensitive method of determining the size of the thymus compared with chest radiography.

The method of ultrasound examination of the thymus gland in young children is a highly informative, economically accessible way of obtaining images for evaluation of dimensions, parenchyma, and blood flow. It was established that changes in the parenchyma of the thymus gland in children of early age are combined with the transferred infectious diseases.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Концепция укрепления здоровья населения в стране, предложенная Президентом Республики Узбекистан.....	9
1.2. Вилочковая железа у детей раннего возраста: анатомо - физиологическая характеристика.....	11
1.3. Акцидентальная инволюция вилочковой железы у детей раннего возраста.....	15
1.4. Методы исследования вилочковой железы у детей раннего возраста	21
Выводы к главе I	29
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Материалы исследования обследованных детей.....	30
2.2. Методы исследования вилочковой железы.....	32
2.3. Статистический анализ полученных результатов.....	34
Выводы к главе II.....	41
ГЛАВА III. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НОРМЕ.....	42
Выводы к главе III	49
ГЛАВА IV. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С РЕЦЕДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	50
4.1. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией.....	58
Вывод к главе IV.....	61

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	62
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	75
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	76

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИ – акцидентальная инволюция

ВЖ - вилочковая железа

ВКИ – вазокардиальный индекс

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром

Дтм – длина

ИД - импульсно-волновая доплерометрия

ИР - индекс резистивности

КТ – компьютерная томография

КТТИ – кардио-тимико-торакальный индекс

Мвж - масса вилочковой железы

МРТ – магнитно-резонансная томография

Мт - масса тела

ОГК- окружность грудной клетки

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ПИ - пульсативный индекс

РРЗ- рецидивирующие респираторные заболевания

Совж - суммарный объем вилочковой железы

СПНРВ – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости

СУВЖ - синдром увеличенной вилочковой железы

ТашПМИ – Ташкентский Педиатрический медицинский институт

ТИ - тимический индекс

Тм – тимус

Ттм – толщина

УВЖ – увеличение вилочковой железы

ЧБД – часто болеющие дети

Штм – ширина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Вилочковая железа, являясь центральным органом иммунной системы и органом эндокринной системы, осуществляет взаимодействие этих систем. Этот факт имеет особое значение у детей раннего возраста, поскольку иммунная и нейроэндокринная системы обеспечивают нормальное развитие ребенка, поддерживают иммунологическую толерантность, способствуют адаптации к факторам окружающей среды. Нарушение функций тимуса приводит к иммунной недостаточности, эндокринопатиям, аллергии, аутоиммунным расстройствам, на фоне которых усугубляется течение практически любого заболевания (М.С. Ефимов и соавт., 2009, Кулагина Н.Н, 2007).

Частота врожденной патологии тимуса, по данным различных авторов, колеблется от 2-3 до 98 случаев на 1000 вскрытий среди детей, умерших в периоде новорожденности. Однако диагностика патологии вилочковой железы затруднена из-за отсутствия четких клинических проявлений и патогномоничных симптомов (Т.Е. Ивановская и соавт., 2006; В.П. Харченко и соавт., 2011).

До недавнего времени основным методом диагностики патологии вилочковой железы была рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. Однако рентгенологический метод не учитывает индивидуальные особенности строения и положения железы, не позволяет проводить оценку структуры паренхимы. Кроме того, значительная лучевая нагрузка ограничивает широкое использование этого метода у детей раннего возраста. В последнее время, для оценки тимуса у детей раннего возраста, широко используется эхография, которая является высокоинформативным, безопасным, доступным и относительно недорогим методом, позволяет проводить практически неограниченное количество контрольных исследований, необходимых для динамического наблюдения (И.В.

Дворяковский и соавт., 2008; В.К. Han et al., 2011). Имеются сведения о способах определения размеров железы, определены анатомические эхографические параметры вилочковой железы, однако сведения о характере эхографических данных паренхимы вилочковой железы разноречивы. Мало изучены доплерографические особенности кровотока в тимических артериях (О.Б. Сиротина, 2005, М.С. Ефимов и соавт., 2009). Недостаточно изучены эхографические особенности вилочковой железы с рецидивирующими респираторными заболеваниями (РРЗ).

Таким образом, изучение эхографической картины вилочковой железы у детей с РРЗ является весьма актуальной темой для исследования.

Цель исследования: улучшение диагностики вилочковой железы путем совершенствования технологии ультразвукового исследования тимуса в норме и у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями.

Задачи исследования:

1. Совершенствования технологии комплексного УЗИ вилочковой железы путем применения высокплотных серошкальных датчиков, 3D методов эхографии с использованием полипроекционных доступов.

2. Изучить анатомические особенности вилочковой железы у детей раннего возраста и систематизировать эхографические типы тимуса.

3. Установить характер наиболее часто встречающихся отклонений в состоянии вилочковой железы у детей раннего возраста с РРЗ, определить их частоту и основные ультразвуковые характеристики.

4. Провести сравнительную характеристику результатов комплексного клинического и эхографического исследований патологии вилочковой железы у детей с РРЗ.

Материалы и методы исследования: исследования проводились на базе клиник кафедры Амбулаторной медицины, лучевой диагностики и терапии ТашПМИ и клиник ТашИУВ с помощью аппарата ультразвуковой диагностики общеклинического назначения обследованы 115 детей от 5 месяцев до 3-х лет. Из них 89 часто болеющих детей (основная группа) и 26

практически здоровых детей, которые составили контрольную группу по изучению нормативных показателей вилочковой железы по отношению к массе тела.

Научная новизна. В результате проведенных исследований изучены эхографические особенности тимуса у детей раннего возраста. Приводятся характерные особенности динамики их изменений с 3-х месячного до 3-х летнего возраста. Доказано, что изменения паренхимы вилочковой железы у детей раннего возраста сочетаются с перенесенными инфекционными заболеваниями, в большом проценте случаев встречаются при аллергических заболеваниях, патологии нервной системы. Определены эхографические дифференциально-диагностические критерии.

Практическая значимость: Проведенные исследования позволили расширить представления о возможностях ультразвуковой диагностики состояния тимуса у детей раннего возраста. Методика комплексного УЗИ тимуса у детей раннего возраста позволяет оценить состояние тимуса на доклиническом этапе иммунных и эндокринных нарушений. Внедрение комплексного подхода к ультразвуковой оценке тимуса у детей позволяет оптимизировать и улучшить диагностику патологии данного заболевания и его состояния при коморбидной патологии.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялось исследование 115 детей раннего возраста, проводилось сравнение результатов клиничко-лабораторных, рентгенологических, ультразвуковых исследований по разработанному протоколу. Проведен анализ статистической обработки и обобщение полученных результатов.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности врачей отделения лучевой диагностики клиники ТашПМИ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации были доложены на кафедральном собрании кафедры поликлинической педиатрии, лучевой диагностики и терапии ТашПМИ (Ташкент, 2017), на проблемной комиссии

ТашПМИ, на научном семинаре по специальности 14.00.19-клиническая радиология при научном совете 17.05.17г.

Опубликованность результатов исследования. По результатам исследования были оформлены научные публикации в виде 5 тезисов и 2-х статей.

Объем и структура магистерской диссертации. Магистерская диссертация изложена на 87 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 111 источник, в том числе 65 русскоязычных и 46 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 8 рисунками и 11 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Концепция укрепления здоровья населения в стране, предложенная Президентом Республики Узбекистан

За годы независимости в нашей стране по инициативе первого Президента Республики Узбекистан проведены глубокие преобразования в сфере здравоохранения. Благодаря этому сегодня в республике создана качественно новая, отвечающая самым высоким требованиям сеть медицинских учреждений, включающая в себя центры по оказанию экстренной медицинской помощи, в областях успешно работают многопрофильные клиники, во всех районах сформированы оснащенные самым современным оборудованием сельские врачебные пункты. Как результат, за последние годы значительно снизился общий уровень заболеваемости среди населения [1].

В этой связи хотелось бы отметить Государственную программу по реформированию сферы здравоохранения, принятую в ноябре 1998 года. Ее главной целью было создание общественной модели медицинского обслуживания, подготовка высококвалифицированных кадров в этой сфере, оказание населению качественных медицинских услуг [2]. В систему здравоохранения внедрены передовые формы и методы лечения. Окрепла база учреждений первичного звена здравоохранения, в частности сельских врачебных пунктов, достигнуто значительное улучшение показателей защиты материнства и детства, деятельности службы экстренной медицинской помощи, подготовки медицинских кадров, получила ускоренное развитие фармацевтика. И все это направлено на здоровье

человека, повышение средней продолжительности и улучшение качества жизни [3].

Индикаторами уровня медицинского обслуживания являются средняя продолжительность жизни населения, а также показатели детской и материнской смертности. В выступлении первого Президента Ислама Каримова на пленарном заседании Генеральной Ассамблеи ООН по Целям развития тысячелетия отмечалось, что материнская смертность в Узбекистане уменьшилась более чем в два, а детская смертность - в три раза. За последние 20 лет средняя продолжительность жизни населения с 67 лет увеличилась до 73 лет, а среди женщин - до 75 лет [2].

Выполнение задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан «О государственной программе «Год здорового ребенка» от 19 февраля 2014 г. № ПП-2133 « Об организационных мерах по разработке и реализации Государственной программы «Год здоровой матери и ребенка» от 9 февраля 2016 г. № ПП-2487, позволило улучшить качество оказываемой медицинской помощи детям и снизить материнскую и младенческую смертность по Республике. [3].

Продолжения реформ обозначены в Указе Президента нашей страны Шавката Мирзиёева "О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан" от 7 февраля 2017 года и Государственной программе "Год диалога с народом и интересов человека" намечены приоритетные задачи в этом направлении. ...» [4].

Таким образом, в годы независимости в нашей стране осуществлены кардинальные реформы в сфере здравоохранения. Созданы все необходимые условия для обеспечения здоровой и достойной жизни народа, воспитания физически и духовно здорового молодого поколения. Заложена основа для формирования национальной модели здравоохранения, которая претворяет основные принципы, характерные для современного этапа реформ в

здравоохранении. Принятые соответствующие законы Республики Узбекистан, указы и постановления Президента страны, Кабинета Министров служат важным фактором развития сферы здравоохранения.

1.2. Вилочковая железа у детей раннего возраста: анатомо – физиологическая характеристика

Вилочковая железа (тимус) непарная, располагается в верхнем отделе переднего средостения, непосредственно за грудиной, примыкая к ней своей передней поверхностью. В большинстве случаев (70-81,6%) состоит из двух ассиметричных вытянутых в длину, уплощенных в передне-заднем направлении долей, покрытых капсулой [18, 19].

Левая доля ВЖ примерно в 2/3 случаев длиннее правой [8]. Доли тесно соприкасаются или частично сращены друг с другом, на уровне средней части могут заходить одна на другую. Реже ВЖ может состоять из одной или трех-пяти долей [8].

Передняя поверхность ВЖ выпуклая, задняя вогнутая [11]. Положение ВЖ в подавляющем большинстве случаев (91,2%) среднее, реже - низкое (5,6%) и высокое (3,2%) [9]. При широкой грудной клетке, ориентирована более поперечно, смещаясь влево [19], при узкой - доли располагаются более вертикально и могут доходить до диафрагмы [16].

Верхние концы долей обычно заканчиваются на уровне яремной вырезки. У детей они часто выходят за пределы верхнего средостения, иногда достигают нижнего полюса щитовидной железы, реже располагаются выше. В связи с этим различают шейную и грудную части ВЖ. Шейная часть заходит в нижние отделы претрахеального межфасциального промежутка и располагается позади грудино-подъязычной и грудино-щитовидной мышц [53, 66]. Наиболее высоко шейная часть располагается у новорожденных, выходя из грудной полости на 1-2,5 см. [14, 19].

Латерально ВЖ граничит с правой и левой медиастинальной поверхностью легких и частично прикрывается левым и правым реберно-медиастинальными синусами плевры. Правая и левая границы ВЖ выходят за пределы грудины наружу на 0,5-2 см. справа и на 1-2,5 см. слева. При проекции на переднюю грудную стенку положение железы соответствует верхнему межплевральному полю, которое с возрастом сужается, наружные границы долей смещаются к срединной линии [8, 28, 49].

Нижняя граница обеих долей ВЖ достигает уровня 3-4 межреберий, с возрастом постепенно смещается кверху до 2-3 ребра [59]. Передняя поверхность ВЖ прилежит к задней поверхности рукоятки и верхней части тела грудины, в области так называемого «треугольника ВЖ» [18, 41].

Позади ВЖ находятся трахея, верхняя часть перикарда, покрывающего спереди начальные отделы аорты и легочного ствола, дуга аорты с отходящими от нее крупными сосудами, левая плечеголовая и верхняя полая вены [28]. Нижняя поверхность капсулы ВЖ, прилежит к перикарду, с возрастом площадь этого соприкосновения уменьшается [39].

Капсула ВЖ окружена жировой клетчаткой и рыхлой соединительной тканью, фиксирующей орган к прилежающим органам и сосудам. Верхние полюса ВЖ соединены со щитовидной железой щитовидочковыми связками, в толще которых располагается вилочковая ветвь нижней щитовидной артерии, а иногда – нижние паращитовидные железы [51].

Форма ВЖ может быть листовидной (68,8%), цилиндрической (9,6%), пирамидальной (конусовидной) (7,2%), реже бобовидной, овальной, либо неопределенной [24]. Некоторые авторы указывают на наличие в ряде случаев связи между формой ВЖ и патологией. Например, цилиндрическая форма, часто наблюдаемая в зрелом возрасте, у детей описывалась только при хронически протекающих заболеваниях, дистрофии 2-3 степени, сепсисе, гнойном плеврите [80].

Форма отдельной доли ВЖ имеет преимущественно конусовидную форму, с узкой верхней частью и широким основанием, реже

цилиндрическую или усеченного конуса [44]. Верхушки долей расходятся, напоминая двузубую вилку. Эта форма и дала название органу - вилочковая железа [58]. Другое, не менее распространенное название, тимус, также связан с ее формой и происходит от слова «thyme» - тимьян, лист которого она напоминает [9]. В настоящее время правомочно использование обеих этих названий.

Взаиморасположение долей может быть различным. Выделено 2 типа строения ВЖ: первый тип – доли соприкасаются между собой (97% случаев); второй тип (3% случаев) – доли располагаются отдельно друг от друга [17]. Чаще всего (60%) доли соприкасаются почти на всем протяжении. Значительно реже (19%) отмечается расхождение долей только в шейном отделе, и в 10% – только в грудном. В 8% случаев доли полностью соприкасаются на всем своем протяжении [17].

Размеры и масса ВЖ непостоянны, претерпевают возрастные изменения, сильно варьируют в пределах одной и той же возрастной группы [65, 67].

Масса ВЖ, также сильно варьирует и имеет большие разбросы значений. Отмечается, что у новорожденных колебания могут достигать от 3,2 до 20,0 гр. [80].

По мнению некоторых исследователей, наибольший рост ВЖ наблюдается в течение первых трех лет жизни ребенка, а максимальная масса относительно массы тела - в 2-4 года, абсолютная максимальная масса от 25,0 до 40,0 гр. - в период полового созревания, после чего отмечается ее уменьшение [21, 58, 63].

Иногда отдельные группы долек ВЖ встречаются вокруг или в толще ткани щитовидной железы, в области миндалин, в мягких тканях шеи, жировой клетчатке переднего, реже заднего средостения и носят название добавочного или абберантного тимуса. Частота выявления абберантного тимуса может достигать 25%, чаще наблюдается у женщин, в основном с

левой стороны шеи и средостения. При различной патологии в них развиваются те же изменения, что и в основной железе [50, 56, 62, 81].

От капсулы, окружающей доли ВЖ, отходят соединительнотканые септы, разделяющие ее паренхиму на дольки размерами 0,2-5 мм., в каждой из которой различают корковое и мозговое вещество. Мозговое вещество одной дольки может переходить в мозговое вещество другой [50, 56].

Кровоснабжение ВЖ в детском возрасте характеризуется обилием артериальных источников. ВЖ получает кровь из 5-7 артерий: трех верхних вилочковых – ветвей нижних щитовидных артерий, двух пар латеральных вилочковых – ветвей левой и правой внутренних грудных артерий, а также нескольких ветвей от перикардо-диафрагмальной артерии, передних грудных артерий, плечевого ствола, дуги аорты, подключичных артерий [15, 26, 56].

Функциональная активность ВЖ обусловлена активностью ее эпителиальных клеток [30, 49, 67].

Выход зрелых лимфоцитов осуществляется, либо в области мозгового вещества свободно, по эфферентным лимфатическим капиллярам в региональные лимфатические узлы, либо в кортико-медуллярной зоне, путем экстравазии через стенку посткапиллярных венул [27]. Полностью клеточный состав Т-лимфоцитов в ВЖ обновляется за 4-6 дней. Количество тимоцитов в ВЖ максимально в дневные и ночные часы, снижается утром и вечером, когда происходит массовая миграция лимфоцитов из ВЖ [72]. Зрелые Т-лимфоциты имеют маркеры CD3, CD4, CD8, CD6, CD5, CD7, T-cR и антигены HLA 1-го и 2-го классов [50, 64].

Таким образом, ВЖ является лимфоэпителиальным органом с тесной функциональной связью лимфоцитов и эпителия [12, 30, 50].

ВЖ является центральным органом иммунной системы, который относится и к нейроэндокринной системе, так как эпителиальные клетки ВЖ вырабатывают вещества, обеспечивающие созревание и поддержание на

должном уровне функциональной активности лимфоидной системы [30, 57, 58].

ВЖ вырабатывает большое количество биологически активных веществ (до 40 видов), подразделяющихся на цитокины (гамма-интерферон, интерлейкины, фактор некроза опухолей, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и др.), которые действуют как эндокрины, и на тимические гормоны (тимозин, тимический гуморальный фактор, тимопоэтин, тимулин, тимостимулин, тимический фактор X и др.) [12, 16, 84].

Клетки субкапсулярной зоны продуцируют местнодействующие тимические гормоны, а медуллярные клетки – далекодействующие, например, тимический сывороточный фактор. Гормоны тимуса в определенной последовательности влияют на Т-лимфоциты в процессе их созревания [50, 55].

Таким образом, являясь центральным органом иммунной системы и органом эндокринной системы, вилочковая железа осуществляет взаимодействие этих систем. Этот факт имеет особое значение у детей раннего возраста, поскольку иммунная и нейроэндокринная системы обеспечивают нормальное развитие ребенка, поддерживают иммунологическую толерантность, способствуют адаптации к факторам окружающей среды. Нарушение функций тимуса приводит к иммунной недостаточности, эндокринопатиям, аллергии, аутоиммунным расстройствам, на фоне которых усугубляется течение практически любого заболевания.

1.3. Акцидентальная инволюция вилочковой железы у детей раннего возраста

Вилочковая железа у детей увеличивается возрастом, а достигает своего весового максимума в возрастной период 6-14 лет. Физиологическая

инволюция начинается с 1 года, происходит особое изменение её структуры [14, 17, 18].

Причины увеличения вилочковой железы у детей различны. Наиболее часто у детей развивается тимомегалия, реже - гиперплазия тимуса, персистирующий тимус. В последнем случае наблюдается гипофункция тимуса (т.е. функция понижается, тимус не справляется в полной мере со своей ролью). Последствием патологии становится более высокая восприимчивость ребенка к заболеваниям, особенно к инфекциям [13, 12].

Акцидентальной инволюцией (АИ) называют стереотипный ответ ВЖ на различные неблагоприятные, чрезвычайно сильные воздействия на организм (заболевания, травмы, интоксикация, голод, охлаждение и др.). Это понятие было введено в начале прошлого века I. Hammar (1929), от латинского слова «accidentis», что в буквальном переводе означает «случайность», имея в виду, что случайной является не трансформация органа, а причина, которая вызвала этот процесс. Сам же процесс не случаен, а, наоборот, закономерен и стереотипен [11, 50, 56].

АИ ВЖ отражает постепенно нарастающий процесс подавления активного функционирования органа, вплоть до возникновения его приобретенной атрофии, что равнозначно для ребенка состоянию приобретенного иммунодефицита, «аутолимэктомии» [50, 71].

Причины, вызывающие развитие АИ чрезвычайно многообразны. АИ ВЖ наблюдается при различных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы, при злокачественных опухолях, при нарушении обмена веществ в организме [11, 42, 45, 50, 52, 64]. Отмечены случаи развития АИ ВЖ после спленэктомии [75].

Значение охлаждения и гипоксии неоднозначны. Например, у новорожденных при острой кислородной недостаточности, АИ ВЖ, как правило, не наблюдалось. При врожденных пороках сердца, сопровождающихся гипоксией, АИ либо отсутствует, либо не бывает значительно выраженной, ограничиваясь начальными стадиями [45, 67].

Терапия глюкокортикоидными и цитостатическими препаратами, рентгеновское облучение могут вызвать у детей быстрое развитие АИ ВЖ, даже с исходом в атрофию органа [31].

АИ ВЖ в детском возрасте чаще всего развивается при инфекционных заболеваниях, особенно желудочно-кишечного тракта, при тяжелых сливных пневмониях, при менингоэнцефалитах, при сепсисе, местных нагноительных процессах (флегмоны, остеомиелит), злокачественных опухолях, кахексии различного генеза [50, 71].

Умеренная гипоплазия может сопровождать некоторые хромосомные болезни (синдром Дауна или Эдвардса и др.) [6].

Среди заболеваний и состояний, сопровождающихся изменениями тимуса, особое внимание в клинической практике привлекает синдром увеличенной вилочковой железы (СУВЖ), прежде всего вследствие значительной его распространенности, особенно у детей 1 года жизни. Многие вопросы этиологии, патогенеза СУВЖ разработаны недостаточно, имеются разногласия между исследователями по ряду положений, некоторые предположения существуют на уровне гипотез [5, 8, 11].

До настоящего времени отсутствует единый подход к оценке синдрома увеличенной вилочковой железы у детей. Существует мнение, что у детей грудного и раннего возраста увеличенная вилочковая железа относится к числу физиологических состояний и не таит в себе никакой опасности, но есть и противоположное мнение [16].

В зарубежной литературе проблема увеличенной вилочковой железы чаще обсуждается в плане дифференциальной диагностики с опухолями средостения, плевритом, перикардитом и другими состояниями. Однако частая выявляемость синдрома увеличенной вилочковой железы у детей сотягощенным анамнезом, перинатальным поражением ЦНС, обнаруженные клиничко-иммунологические и гормонально-метаболические особенности как в период клинического благополучия, так во время инфекционных

заболеваний, при оперативных вмешательствах не позволяют считать этот синдром как физиологическое состояние [17, 19, 21].

Из-за особенностей топографии вилочковой железы (локализация в средостении, близкое расположение с легкими, сердцем, крупными сосудами), физикальное исследование имеет определенные трудности. В литературе встречаются единичные публикации с указанием на использование перкуссии и пальпации ВЖ [14].

Клинические проявления патологии ВЖ, описанные в литературе, в основном относятся к указанию характерных клинических симптомов при СУВЖ [9, 21] и генерализованной миастении [15]. Клиническая картина объемных образований ВЖ (опухоли и кисты) зависят от локализации и размеров, характера и темпа роста, от присоединившихся осложнений, и, по мнению некоторых авторов, до развития компрессионного синдрома или осложнений, не имеют характерных клинических проявлений [4, 6].

Этиологическими факторами развития СУВЖ являются различные неблагоприятные внутриутробные воздействия, как в первом триместре беременности, так и в период фетогенеза [50, 70]. Большое значение отводится внутриутробному инфицированию [8, 50, 54, 64, 77].

В некоторых наблюдениях авторы отмечают наследственный характер СУВЖ. В семьях с СУВЖ часто встречаются аллергические, эндокринные заболевания, ревматизм, пороки сердца, хронические заболевания легких [50, 59, 61, 64]. Некоторые авторы определяют прямую зависимость между возрастом родителей и развитием СУВЖ [18, 80].

Выделяют особенности конституции детей с тимомегалией, такие как, нежная бледная кожа, пастозность, обильный рост волос на голове, хорошее развитие подкожно-жирового слоя, слабое развитие мускулатуры, снижение тургора тканей, увеличение поперечных размеров тела, уплощение лицевого черепа и переносицы, укорочение шеи и грудной клетки, удлинение голеней, предплечий и стоп [33, 61, 64, 65, 77, 81].

По мнению различных авторов, дети с СУВЖ отличаются более высокими показателями роста и массы тела [19, 20, 35, 36, 43, 60, 69, 76].

Обращает на себя внимание частое выявление у детей с СУВЖ стигм дизэмбриогенеза и пороков развития [44, 61]. По данным одних исследований, они наблюдаются у 23,1% [12], по другим – у 80,9% [61]. Среди стигм наиболее часто отмечают: диастоз прямых мышц живота, готическое небо, дисплазия тазобедренных суставов, пупочная и пахово-мошоночная грыжи [61]. Среди пороков развития: врожденные пороки сердца и магистральных сосудов [13, 19, 64], пороки развития эндокринной системы, множественные нехромосомные аномалии, биохимические дефекты [19, 21, 22, 42, 44, 64, 73].

У детей с СУВЖ могут развиваться симптомы сдавления органов средостения в виде сухого кашля, шумного дыхания, набухания шейных вен [79].

Исследователи отмечали при тимомегалии гиперплазию лимфоидного аппарата [19, 64, 69, 71, 80], увеличение числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови [35, 36, 37, 76]. Выявлена прямая зависимость между массой ВЖ и развитием язычной миндалины [31].

В данной группе детей исследователи отмечают значительные сдвиги в эндокринной системе, и в первую очередь, нарушение функции надпочечников и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [3, 21, 55, 64, 65, 71]. Отмечаются признаки вторичной надпочечниковой недостаточности [36, 70, 71, 78, 80] со снижением уровня АКТГ, 11-ОКС и кортизола [70, 87]. Имеются данные о наличии у детей с СУВЖ гипоплазии и атрофии коры надпочечников [21, 79]. Выявляются признаки гипофункции щитовидной [21, 36, 79, 80] и половых желез [21, 80].

Получены доказательства снижения уровня тимических гормонов в сыворотке детей с СУВЖ [20, 64, 79]. Таким образом, отмечается дисфункция правильно сформированной ВЖ и развитие синдрома полигландулярной недостаточности [21, 36, 43, 44, 64].

Патология ВЖ, как органа иммунной системы, может сопровождаться признаками врожденных или приобретенных форм иммунодефицита, поражения Т- и В-клеточного звена, фагоцитоза, снижением показателей неспецифических факторов защиты. Однако изменения в иммунограмме носят неспецифический характер [11].

СУВЖ расценивается многими авторами как иммунодефицитный синдром с преимущественным нарушением Т-клеточного звена [3, 10, 21, 34, 35, 49, 50, 64, 75]. Отмечается снижение уровня и функциональной активности Т-лимфоцитов, повышение уровня нулевых лимфоцитов, что связывают с низким уровнем тимической сывороточной активности [35, 42, 49, 64].

Снижается резерв функциональной активности В-клеточного звена иммунной системы. Несмотря на высокое или нормальное содержание В-лимфоцитов, в сыворотке крови снижено количество иммуноглобулинов класса G [61, 70, 79, 82, 84] и A [21, 61, 64]. Уровень иммуноглобулинов класса M может быть как повышенным [59], так и нормальным [74]. Отмечено повышение поглотительной способности нейтрофилов и макрофагов, со снижением их переваривающей способности [21, 64].

В литературе описаны случаи определения аутоантител к клеткам ВЖ у детей с тимомегалией. Исследователи указывают, что определенный вывод о вовлечении ВЖ в патологический процесс, можно сделать только после комплексного анализа состояния других органов иммунной и нейроэндокринной систем, с которыми ВЖ тесно взаимосвязана [9].

Выявляется высокая склонность детей с СУВЖ к ОРВИ, к более тяжелому и рецидивирующему их течению [21, 59, 64, 87]. Указывается на более тяжелое, затяжное течение пневмоний [37, 51, 71, 82]. При кишечных инфекциях, у детей с СУВЖ, течение инфекционного процесса характеризуется более выраженной тяжестью и длительностью заболевания [30]. Среди данного контингента детей выше уровень заболеваемости и смертности [64, 80, 83].

Установлена высокая степень заинтересованности нервной системы при СУВЖ. Выделяют особый нервно-психический статус: малоподвижность, замедленные реакции, высокие сухожильные рефлексy, быструю утомляемость, снижение процессов внутреннего торможения [40, 60, 64, 83, 84].

В последнее время появилось мнение о возможном влиянии на тимус неблагоприятных факторов окружающей среды и характера вскармливания ребенка [9, 10, 27].

Некоторые авторы считают, что тимомегалия является патологическим состоянием, при котором имеет место синдром иммунодефицита, нарушение функции нейроэндокринной системы [19, 20, 22, 52, 65, 67, 77, 78, 79, 80, 81].

Таким образом, вследствие чрезвычайно высокой лабильности функции ВЖ, которая зависит от многих условий: возрастных особенностей, сопутствующих заболеваний, стрессовых воздействий, интоксикаций, особенностей терапии, требуется учет этих возможных влияний на момент исследования состояния ВЖ.

1.4. Методы исследования вилочковой железы у детей раннего возраста

Изучение морфологического и функционального состояния вилочковой железы (ВЖ), как у здоровых детей, так и при патологии проблема большой сложности в силу ограниченных возможностей методов ее исследования. В настоящее время хорошо известно, что тимус является эндокринно-лимфоидным органом и играет значительную роль в нейро-эндокринно-иммунных взаимосвязях в организме ребенка [12, 20].

До недавнего времени основным методом прижизненной визуализации ВЖ являлся рентгенологический [1, 14]. Наибольшее распространение в педиатрической практике получила рентгенография в прямой проекции с выявлением увеличенной тени ВЖ. Данные этого исследования зачастую считались главными, или даже единственными, в постановке диагноза

тимомегалии у детей [18, 19]. Однако ряд исследователей подвергают сомнению обоснованность таких заключений, когда объемный орган оценивается только по двум линейным параметрам [6]. Кроме того, эффективность метода страдает из-за отсутствия естественной контрастности органов средостения и наличия суммационной «срединной тени», не позволяющей дифференцировать отдельные ее компоненты [18].

В норме тень ВЖ не должна выходить за пределы сосудистого пучка и не должна визуализироваться на рентгенограммах. Ряд исследователей не разделяют эту позицию в оценке ВЖ и считают, что незначительное увеличение размеров кардио-тимико-сосудистой тени является физиологической нормой [11, 12, 15].

При расширении сосудистого пучка, на рентгенограмме имеется симптом двойного контура верхнего средостения. Левая тень контура ВЖ обнаруживается редко, хотя на вскрытии увеличение левой доли ВЖ встречается чаще [15, 19]. Тень ВЖ имеет овальную форму у 46,8%, лентовидную – у 34,2%, язычковую – у 13,0%, парусовидную – у 6,0% пациентов [21]. Знание этих форм помогает в дифференциальной диагностике ателектазов, плевритов, бронхоаденитов, объемных образований и кист, увеличенной тени сердца [17].

Увеличение ВЖ на рентгенограмме оценивается с расчетами кардио-тимико-торакального индекса (КТТИ) и вазокардиального индекса (ВКИ) [11, 17].

КТТИ определяется как частное от деления ширины кардиотимической тени над уровнем бифуркации трахеи на ширину грудной клетки над уровнем купола диафрагмы. Величину КТТИ от 0,38 расценивают как признак тимомегалии [19, 21]. ВКИ используют как дополнительный критерий оценки размеров ВЖ. Этот индекс отражает соотношение ширины сосудистого пучка над уровнем бифуркации трахеи к максимальной ширине тени сердца, выражается в процентах и в норме находится в пределах 34-58% [10, 19].

Существуют ограничения в применении КТТИ из-за анатомических особенностей [8, 17]. У детей до 3-х месяцев широкая часть ВЖ лежит выше бифуркации трахеи, а после 9-10 месяцев – ниже [18]. При язычковой или парусовидной тени ВЖ, ее наиболее широкая часть находится ниже бифуркации [11].

На практике поликлинические рентгенологи из-за большой загруженности или по другим причинам, зачастую не проводят расчет КТТИ, что значительно снижает диагностическую ценность исследования [18, 21].

К существенным недостаткам рентгенологического метода диагностики следует отнести неблагоприятное воздействие ионизирующей радиации на пациента. В связи с этим, указывается на нецелесообразность использования рентгенологических исследований как скрининг-метода для выявления патологии ВЖ [16, 21].

Ряд авторов отмечает, что в подавляющем большинстве случаев, по результатам рентгенографии, тимомегалию выявляют случайно, при исследованиях по поводу других заболеваний (ОРВИ, пневмония, бронхит) [16, 18, 21]. Отмечается возможность гипердиагностики СУВЖ при рентгенографии и, как следствие, условность полученных данных, при отсутствии клинических симптомов [2, 20].

Специальные рентгенологические методики (пневмомедиастинография, ангиография, селективная флебография, полипозиционная рентгеноскопия, импульсная и суперэкспозиционная рентгенография) не дают достаточной информации о структуре ВЖ, инвазивны, имеют ряд общих противопоказаний, что ограничивают их применение в педиатрической практике [12, 18].

Для исключения патологии ВЖ, предложены методики сочетанного проведения рентгенологического и ультразвукового исследования ВЖ у детей старше 3-5 лет [5], проведение преднизолонового теста, когда в течение 5 дней до повторного рентгенологического исследования назначается преднизолон (1 мг/кг массы тела). При этом по данным

Васильева А.Ю. и Ольховой Е.Б. (2010), уменьшение ВЖ происходило у 72,8% детей с тимомегалией [3].

Таким образом, метод рентгенологического исследования позволяет с той или иной долей вероятности выявлять патологию ВЖ, но неблагоприятная лучевая нагрузка и невозможность оценки структуры ВЖ, низкая диагностическая ценность при гипоплазии тимуса, ограничивают его использование у детей [5, 15].

Метод компьютерной томографии (КТ) для исследования ВЖ применяется в случаях подозрения на опухоль переднего средостения, при сложных случаях гиперплазии ВЖ, выявляемых клинически или рентгенологически, для уточнения инвазии патологического процесса, диагностики объемных образований и кист ВЖ [18].

Оценка ВЖ у детей при КТ предложена по методике Baron R.L. (1982). Определяются размеры ВЖ: ширина и толщина каждой доли, ее положение. В норме «традиционное» положение ВЖ – в верхнем и среднем этажах переднего средостения, непосредственно за грудиной. При этом верхние концы долей находятся на уровне верхнего края рукоятки грудины, нижние – на уровне 2-3 ребра. При патологии ВЖ (миастения, лимфомы), нижние концы достигают IV ребра [5, 9].

Форма ВЖ при КТ переменчива, зависит от среза. Выделяют три основные разновидности: стреловидную (38%), треугольную (24%) и трапециевидную (20%). При патологии форма всегда приближается к неправильному овалу [7, 6].

В норме наружные края ровные, четкие, прямые или слегка выпуклые, прилежат к крупным сосудам средостения. Неровные, полициклические, волнистые контуры с закругленными краями свидетельствуют о наличии патологического процесса в органе [15, 17].

Структура ВЖ у детей, в основном, гомогенная и соответствует плотности крови в крупных сосудах и сердце [1, 20]. Симметричность положения ВЖ зависит от степени пневматизации легких [18].

В литературе имеются сведения о выявлении гиперплазии вилочковой железы при КТ средостения. КТ не позволяет достоверно судить о доброкачественности увеличенной ВЖ [19]. Наряду с этим методом КТ объемные образования ВЖ: тимомы [9, 19], тимолипомы [6], кисты ВЖ [2], абберантный тимус [5] выявляются успешно и по мнению исследователей КТ является ведущим в диагностике данной патологии. Недостатком КТ является наличие лучевой нагрузки, что ограничивает применение его в педиатрической практике.

В литературе имеется ряд публикаций по использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ). Данный метод неинвазивный, позволяет получать трехмерный характер изображения, не обременяет лучевой нагрузкой, следовательно, может многократно использоваться при динамическом наблюдении за состоянием тимуса.

Одним из перспективных направлений визуализации ВЖ является ультразвуковое исследование. Первые публикации о возможности визуализации ВЖ с помощью эхографии появились в конце прошлого века [11].

С.М. Воеводиным (1988-89гг) впервые в российской литературе опубликованы работы об эхографическом исследовании тимуса у новорожденных. Автор подчеркивает высокую информативность метода, возможность определения формы, локализации, размеров и структуры железы, предлагает способ расчета массы ВЖ, которая в норме у новорожденных составляет 4,7-17,0 гр., а отношение массы тимуса к массе тела 0,16-0,41% [11].

Гипоплазия ВЖ проявлялась резким уменьшением ее размеров, смещением кпереди сосудистого пучка и отсутствием четкой визуализации листков плевры [18].

По данным последующих публикаций, к эхографическим признакам тимомегалии, кроме увеличения размеров железы, относили наличие смещения и деформации контура медиастинальной плевры, локальное

повышение эхогенности железы, преимущественное увеличение одной из долей [5, 15, 18, 19].

В литературе имеется много сообщений о применении УЗИ в диагностике тимомегалии [5, 15, 18] и абберантного тимуса [18] без описания топографии и размеров ВЖ. Описаны случаи эхографической диагностики кист ВЖ [17, 19]. Отсутствие неоднородности позволяло исключать опухолевое поражение ВЖ [15, 17]. Патология ВЖ в некоторых случаях была установлена ранее, чем при рентгенологическом исследовании или КТ.

В многочисленных публикациях по применению УЗИ ВЖ отмечается высокая эффективность данного метода, практическое отсутствие противопоказаний для исследования, безопасность для пациента, позволяющая осуществлять динамическое наблюдение [10, 15].

По данным зарубежных исследователей окончательный диагноз опухолевых образований ВЖ, выявляемых при УЗИ у детей старшего возраста и взрослых, должен подтверждаться результатами КТ. Многие авторы отмечают, что при УЗИ выявляется сложное строение ВЖ и большое число вариантов ее развития [18, 19].

По данным Юсупалиевой Г.А. (2009) изменения паренхимы вилочковой железы у детей раннего возраста сочетаются с перенесенными инфекционными заболеваниями [13].

По данным Киреева В.В. и Жапаров А.К. (2011) размеры и вес тимуса зависят от клинических форм и серологических вариантов ревматоидного артрита (РА). Так авторами установлено, что при суставной форме вес железы уменьшен в 1,6 раза, а при РА с системными проявлениями он увеличивается в 6,97 раза [7].

В методических рекомендациях Иргашева А.Т. и Фазылова А.А. (1996) установлено, что при эхографии, несмотря на некоторые трудности (акустические тени ребер и грудины, сократительная деятельность сердца, дыхательные движения ребенка), вилочковая железа выявлялась во всех исследованиях. Тимус визуализировался как гомогенное образование

средней эхогенности с четкими контурами, имеющее умеренное количество линейных эхосигналов. При продольном сканировании вилочковая железа имела неправильную треугольную форму, при поперечном сканировании ее задняя поверхность повторяла форму крупных кровеносных сосудов и сердца [6].

Наряду с этим, до настоящего времени отсутствуют единые нормативные критерии эхографической оценки ВЖ у детей, что препятствует более широкому внедрению метода в педиатрическую практику. Предлагаемые нормативные значения ВЖ разработаны на небольшом числе наблюдений, без учета состояния здоровья обследуемых детей, с большим разбросом возрастов [15, 16].

Данные литературы содержат разноречивые сведения о размерах ВЖ, как в норме, так и при патологических состояниях, способах их определения. Оценку массы и объема тимуса, имеющего многодолевое строение, большинством авторов предлагается проводить по размерам большей доли [5, 15]. При этом одни авторы указывают на преобладание размеров левой доли [19], другие – правой доли [16].

В литературе имеются неоднозначные сведения об эхогенности и структуре ВЖ. Большинство авторов оценивают ВЖ как гомогенное образование, имеющее среднюю или сниженную эхогенность [9, 12, 14], с небольшим количеством точечных и линейных включений. Исследователи отмечают, что знание нормальной эхоструктуры ВЖ необходимо для диагностики эктопированных долек ВЖ [15, 21].

Приводятся данные параллельного ультразвукового и гистологического исследования, когда видимые при УЗИ фокальные и линейные включения определялись, как соединительнотканые перегородки и кровеносные сосуды в различных сечениях [18].

В литературе нет однозначного мнения об эхогенности ВЖ. Некоторые авторы указывают на эхогенность ВЖ, как аналогичную с печенью и селезенкой, либо менее интенсивную [5, 6, 8]. И.В. Дворяковский с соавт.

(2008) определяют экзогенность ВЖ как превышающую таковую щитовидной железы [5]. Некоторые авторы указывают на повышение экзогенности железы с возрастом [16, 21].

Таким образом, в настоящее время для диагностики патологии ВЖ у детей раннего возраста все шире используется МРТ и эхография. Ультразвуковое исследование является высокоэффективным, безопасным, относительно недорогим методом выявления патологии тимуса, позволяет проводить динамическое наблюдение за его состоянием.

Однако существуют разноречивые сведения о способах определения размеров ВЖ в норме и при патологических состояниях, отсутствуют единые нормативные эхографические данные ВЖ у детей раннего возраста. Оценка ВЖ проводится по показателям одной доли, без учета состояния здоровья обследуемых детей. Описываемые в литературе эхографические данные о паренхиме ВЖ неоднозначные, носят противоречивый характер.

Выводы к главе I

Вилочковая железа, являясь центральным органом иммунной системы и органом эндокринной системы, осуществляет взаимодействие этих систем. Этот факт имеет особое значение у детей раннего возраста, поскольку иммунная и нейроэндокринная системы обеспечивают нормальное развитие ребенка, поддерживают иммунологическую толерантность, способствуют адаптации к факторам окружающей среды. Нарушение функций тимуса приводит к иммунной недостаточности, эндокринопатиям, аллергии, аутоиммунным расстройствам, на фоне которых усугубляется течение практически любого заболевания [25, 46, 74]. Диагностика патологии вилочковой железы затруднена из-за отсутствия четких клинических проявлений и патогномоничных симптомов [14, 23, 69].

До недавнего времени основным методом диагностики патологии вилочковой железы была рентгенография органов грудной клетки в прямой

проекции. Однако рентгенологический метод не учитывает индивидуальные особенности строения и положения железы, не позволяет проводить оценку структуры паренхимы. Кроме того, значительная лучевая нагрузка ограничивает широкое использование этого метода у детей раннего возраста.

В последнее время, для оценки тимуса у детей раннего возраста, широко используется эхография, которая является высокоинформативным, безопасным, доступным и относительно недорогим методом, позволяет проводить практически неограниченное количество контрольных исследований, необходимых для динамического наблюдения [13, 56, 79].

Таким образом, несмотря на проведенные ранее исследования недостаточно изучены эхографические особенности вилочковой железы у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями (РРЗ), что является весьма актуальной темой для исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования обследованных детей

Для решения поставленных задач нами было проведено клиничко - инструментальное исследование 115 детей от 5 месяцев до 3-х лет. Из них 89 часто болеющих детей (основная группа) и 26 практически здоровых детей, которые составили контрольную группу по изучению нормативных показателей вилочковой железы по отношению к массе тела. При этом среди детей контрольной группы учитывалось, чтобы на момент проведения исследования, ребенок имел неотягощенный перинатальный анамнез и не было острых инфекционных заболеваний.

Данная работа выполнялась на базе поликлиники и клиники ТашПМИ за период 2014-2016 гг.

В зависимости от возраста исследуемые дети были подразделены на 2 группы.

При анализе данных по возрастам детей обследованной группы - первую группу составили 52 ребенка до 1 года, а вторую 63 ребенка в возрасте от 1 года до 3 лет. Процентное соотношение по полу и возрасту представлено на рис. 2.1.

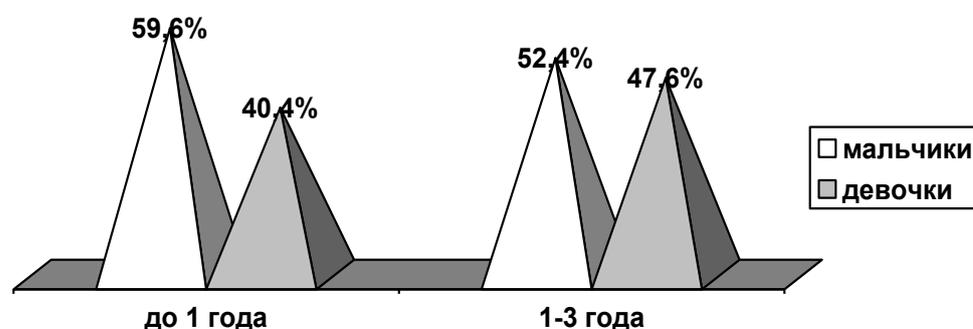


Рис. 2.1. Процентное соотношение по полу и возрасту среди обследованных детей

Из 115 обследованных детей основной группы мальчиков было 64 (55,7%), девочек – 51 (44,3%).

В зависимости от групп дети были распределены следующим образом, полученные данные представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

**Распределение обследованных детей в зависимости от пола и возраста
(n=115)**

Группы	До 1 года				1-3 года			
	Мальчики		Девочки		Мальчики		Девочки	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n=89)	26	83,9	15	71,4	25	75,8	23	76,7
Группа сравнения (n=26)	5	16,1	6	28,6	8	24,2	7	23,3
Итого*	31	27,0	21	18,3	33	28,7	30	26,1

Примечание: * - процентное соотношение на всех обследованных больных

Как видно из представленных данных группы обследованных детей были репрезентативные.

На первом этапе работы было проведено общее клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя сбор и анализ данных биологического, перинатального, неонатального анамнеза.

Общеклиническое обследование проводилось с привлечением специалистов: невролога, аллерголога, эндокринолога, гастроэнтеролога и т.д.

Лабораторная диагностика включала в себя клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Среди инструментальных методов диагностики применяли УЗИ вилочковой железы (ВЖ), которое осуществлялось у каждого ребенка. Учитывались данные рентгенологических исследований средостения, если таковые ранее проводились ребенку.

2.2. Методы исследования вилочковой железы

Общеклинические и лабораторные исследования у всех детей раннего возраста проводили с помощью стандартных методик, консультации профильных специалистов осуществляли по показаниям. Клинико-анамнестические данные включали сведения о пери- и постнатальном развитии ребенка, особенностях соматического статуса.

Данные клинического осмотра и УЗИ каждого ребенка вносили в карту, где отражали динамику клинических симптомов и данных УЗИ, особенности клинической картины, наличие сопутствующих заболеваний, консультации специалистов, результаты дополнительных методов исследования (лабораторные данные, РГ, УЗИ внутренних и поверхностно расположенных органов). РГ ОГК в прямой проекции проведена в связи с подозрением на острую пневмонию и патологию сердца.

В качестве основного метода исследования всем детям выполняли УЗИ Тм. Данное исследование проводили на ультразвуковых аппаратах MIRROR II (Chine), Sonoscape SSI5000 (Chine), Aplio 500 (Japan), линейными электронными широкополостными датчиками, с частотой 7-13 МГц. У детей старше 2 лет в ряде случаев использовали конвексные и секторные датчики с частотой 3,5-5 МГц для улучшения визуализации Тм.

Исследование выполняли в положении ребенка на спине с запрокинутой назад головой. При беспокойном поведении детей в грудном возрасте, считали целесообразным, чтобы во время УЗИ ребенок находился

на руках у матери, это способствовало более спокойному его состоянию. У детей старше 1 года УЗИ проводили в положении пациента лежа на спине или сидя.

При УЗИ использовали различные доступы: трансстернальный, парастернальный, через межреберные промежутки, неосифицированные участки грудины, супрастернальный (у детей старше 3 лет), обязательно в двух плоскостях сканирования (продольной и поперечной) и дополнительно в косо-продольных и косо-поперечных плоскостях сканирования, полипозиционно, для получения максимально оптимального изображения органа.

В процессе УЗИ Тм у детей отмечали расположение, анатомические особенности, размеры. Оценивали контуры органа, эхогенность (средняя, повышенная, пониженная), однородность структуры, наличие дополнительных включений (в виде участков, кальцификатов, жидкостных образований). Проводили измерение линейных размеров: длины (Дтм), толщины (Ттм) и ширины (Штм).

Для вычисления показателей определения формы Тм и его долей определяли соотношение ширины долей к длине, для определения компоновки Тм – соотношение толщины долей к ширине.

По полученным результатам выделяли 3 варианта формы Тм в продольном сечении (лептоморфную, брахиморфную, мезоморфную) и 3 вида компоновки в поперечном сечении (эллипсоидная, округлая, уплощённая).

При продольном сканировании измеряли максимальную длину и толщину обеих долей, при поперечном сканировании – максимальную Штм.

Показатели Vтм вычисляли по методике С.М. Воеводина (1989) с использованием формулы:

$V = A \times B \times C \times 0,504$, где V – показатель Vтм (см³), A - максимальный показатель длины Тм (Дтм(см)), B – максимальный показатель Штм (см), C – максимальный показатель толщины Тм (Ттм) (см), 0,504 – коэффициент

пересчета линейных размеров на объем.

Показатели M_{tm} вычисляли по методике Л.Г. Кузьменко (1996) с использованием формулы:

$M = A \times B \times C \times 0,704$, где M - показатель M_{tm} (г), A - максимальный показатель D_{tm} (см), B - максимальный показатель $Ш_{tm}$ (см), C - максимальный показатель T_{tm} (см), 0,704 - коэффициент пересчета линейных размеров на массу.

После вычисления объема правой и левой доли ($V_{d_{tm}}$ и $V_{s_{tm}}$), оценивали их симметричность по соотношению этих показателей и вычислению коэффициента симметрии.

У всех детей рассчитывали отношение M_{tm}/M_{tr} .

Использовали ТИ - произведение максимальной D_{tm} и $Ш_{tm}$ (Н. Hasselbalch, 2000). Далее измеряли окружность грудной клетки (ОГК) ребёнка сантиметровой лентой в положении стоя или сидя с расположением ленты по уровню подмышечных впадин. Затем вычисляли соотношение $Ш_{tm}$ к ОГК(%) (О.Б.Сиротина,2000).

2.3. Статистический анализ полученных результатов

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием библиотеки статистических функций, с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке результатов клинических и лабораторных исследований (Зайцев В. М. и др., 2003).

Для характеристики информативности диагностических методов исследования служат объективные параметры, именуемые операционными характеристиками исследования (теста).

К важнейшим операционным характеристикам метода диагностики относятся:

- Чувствительность (*Se*, sensitivity),
- Специфичность (*Sp*, specificity).

К вспомогательным критериям информативности относятся:

- Точность (*Ac*, accuracy),
- Прогностичность положительного результата (+**VP**, positive predictive value),
- Прогностичность отрицательного результата (-**VP**, negative predictive value).

Чувствительность (*Se*) - это способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов.

Определяется по формулам:

1)
$$Se = \frac{TP}{D^-} \times 100\%$$

где *TP* – истинно положительные результаты исследования;
D⁻ – количество всех заболевших.

2)
$$Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$$

где *TP* – истинно положительные результаты;
FN – ложноотрицательные результаты.

Рис. 2.3.1. Формула определения чувствительности

Оцениваемые результаты исследования сравниваются с результатами другого инструментального (лабораторного) метода исследования, принятого в качестве «золотого стандарта», данными биопсии (гистологии) или

результатами другого лучевого метода. При этом данные метода - «золотого стандарта» или биопсии являются критерием установления факта наличия или отсутствия болезни.

Чувствительность априори показывает, какова будет доля больных, у которых данное исследование даст положительный результат. Чем выше чувствительность теста, тем чаще с его помощью будет выявляться заболевание, тем, следовательно, он более эффективен.

В то же время, если такой высокочувствительный тест оказывается отрицательным, то наличие заболевания маловероятно. Поэтому их следует применять для исключения заболеваний. В силу этого высокочувствительные методы нередко называют идентификаторами, их рекомендуется применять на ранних этапах диагностического процесса, когда требуется сузить круг предполагаемых заболеваний. Необходимо также отметить, что высокочувствительный тест дает много «ложных тревог», что требует дополнительных затрат на дальнейшее обследование.

Специфичность (Sp) - это способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов, который определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых. Данный показатель определяется по формулам:

$$1) \quad Sp = \frac{TN}{D} \times 100\%$$

где TN — истинно отрицательные случаи;
 D — здоровые пациенты.

$$2) \quad Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%$$

где TN — количество истинно отрицательных результатов;
 FP — количество ложноположительных результатов.

Рис. 2.3.2. Формула определения специфичности

Определив специфичность, можно априори предполагать, какова доля здоровых лиц, у которых это исследование даст отрицательный результат. Чем выше специфичность метода, тем надежнее с его помощью подтверждается заболевание, и тем, следовательно, он более эффективен. Высокоспецифичные методы называются в диагностике дискриминаторами. Исследование эффективно на втором этапе диагностики, когда круг предполагаемых заболеваний сужен и необходимо с большой уверенностью доказать наличие болезни. Отрицательным фактором высокоспецифичного метода диагностики является тот факт, что его использование сопровождается значительным числом пропусков заболевания.

В медицинской диагностике оптимален метод исследования, который был бы априорно как высоко специфичен, так и высоко чувствителен. Однако в реальности это труднодостижимо, так как повышение чувствительности теста неизбежно будет сопровождаться потерей его специфичности и наоборот, повышение специфичности сопряжено со снижением его чувствительности.

Отсюда следует вывод: чтобы создать оптимальную диагностическую систему нужно найти компромисс между показателями чувствительности и специфичности, при которых финансовые затраты на обследование будут оптимально отражать баланс между рисками «ложных тревог» и пропуска заболеваний.

Факторами, влияющими на чувствительность и специфичность метода являются:

- 1) выбранный критерий отличия нормы от патологии;
- 2) диагностический метод, используемый в качестве «золотого стандарта»;
- 3) характеристика популяции, в которой применяется метод;
- 4) систематическая ошибка;
- 5) случайная ошибка.

1. Роль критерия разграничения нормы и патологии. Как правило, точка разделения между нормой и патологией устанавливается произвольно. Это

связано с тем, что один и тот же исследуемый показатель может регистрироваться как среди здоровых, так и среди больных людей.

2. Роль «золотого стандарта». Для того, чтобы рассчитать чувствительность и специфичность, опираются на «золотой стандарт», т.е. на результаты исследования, которое считают наиболее точным в определенный период времени для диагностирования болезни. «Золотой стандарт», на основании которого рассчитываются чувствительность и специфичность, в действительности нельзя считать абсолютным. Вероятность ошибки существует в любом случае. Кроме того, если новый тест будет более чувствительным, может показаться, что он дает ложноположительный результат по отношению к старому тесту. Иногда случается наоборот - новый диагностический метод по мере накопления опыта оказывается далеко не таким эффективным, как это казалось ранее. Следует учесть, что результаты «золотого стандарта» тоже могут не быть постоянными.

3. Роль исходного состояния популяции тестируемых пациентов. Чувствительность теста всегда выше у более тяжелых больных. Чувствительность и специфичность не есть постоянная величина для разных категорий пациентов и для разных клиник.

4. Ошибки в интерпретации тестов. Систематические ошибки интерпретации результатов - распространенное явление. Заключение по данным инструментальных исследований часто во многом субъективны и подвержены влиянию дополнительной клинической информации.

Поэтому существует тест на «сходимость» - изучение результатов инструментального метода исследования (рентгенологического изображения, УЗИ, ЭхоКГ) дважды: первый раз - не имея клинической информации, второй раз - располагая ею. Интерпретация результатов под влиянием клинической информации приводит к повышению соответствия между исследуемым и стандартным тестами, т.е. тест кажется более информативным, чем на самом деле. Случайная ошибка при оценке чувствительности и специфичности обусловлена тем, что информативность

диагностической методики изучается в малых группах и результаты могут оказаться искаженными вследствие случайных вариаций популяции с исследуемым заболеванием.

Точность (A_c) - это доля правильных результатов теста (т.е. сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов) среди всех обследованных пациентов.

Определяется по формулам:

$$1) A_c = \frac{TP + TN}{D + D^-} \times 100\%$$

где TP — истинно положительные результаты;
 TN — истинно отрицательные результаты;
 D — все здоровые пациенты;
 D^- — все пациенты с заболеванием.

$$2) A_c = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \times 100\%$$

где TP — количество истинно положительных результатов;
 TN — количество истинно отрицательных результатов;
 FP — количество ложноположительных результатов;
 FN — количество ложноотрицательных результатов.

Рис. 2.3.3. Формула определения точности

Таким образом, точность показывает, сколько всего правильных результатов получено в ходе применения данного метода исследования. Иногда этот критерий называют показателем диагностической эффективности и обозначают как De - diagnostic efficiency, диагностическая эффективность.

Точность диагностического метода зависит:

- от самого метода,
- используемого оборудования,
- выбранного критерия патологии,
- популяции, в которой данный тест используется.

Раньше «качество», точность диагностических исследований оценивали путем сравнения результатов явно больных людей и заведомо здоровых добровольцев. Естественно, что результаты отражали значительные выраженные различия между группами. Для реальной практики результаты таких исследований часто оказываются мало применимыми, поскольку в скрытых случаях болезни дают случайную «вероятность» наличия болезни, а целью диагностических исследований часто является распознавание именно неявных симптомов заболевания.

Кроме этого, с практической точки зрения для оценки результатов исследования интерес представляет вероятность совпадения заключения с окончательным диагнозом. Для этих целей оцениваются показатели прогностичности. Так, для правильного понимания диагностической эффективности методов исследования важную роль играют критерии апостериорной вероятности - прогностичность положительного и отрицательного результатов. Именно эти критерии показывают, какова вероятность заболевания (или его отсутствия) при известном результате исследования. Нетрудно понять, что апостериорные показатели имеют большее значение, чем априорные.

В качественном исследовании, оценивающем эффективность диагностического метода в способности выявлять определенные патологические изменения, должны отражаться данные о чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата.

Выводы к главе II

В основу исследования были положены данные исследования 115 детей в возрасте от 5 месяцев до 3 лет, проходивших обследование в поликлинике и клинике ТашПМИ в период с 2014 по 2016 года.

При анализе данных по возрастам детей обследованной группы - первую группу составили 52 ребенка до 1 года, а вторую 63 ребенка в возрасте от 1 года до 3 лет. Из 115 обследованных детей основной группы мальчиков было 64 (55,7%), девочек – 51 (44,3%).

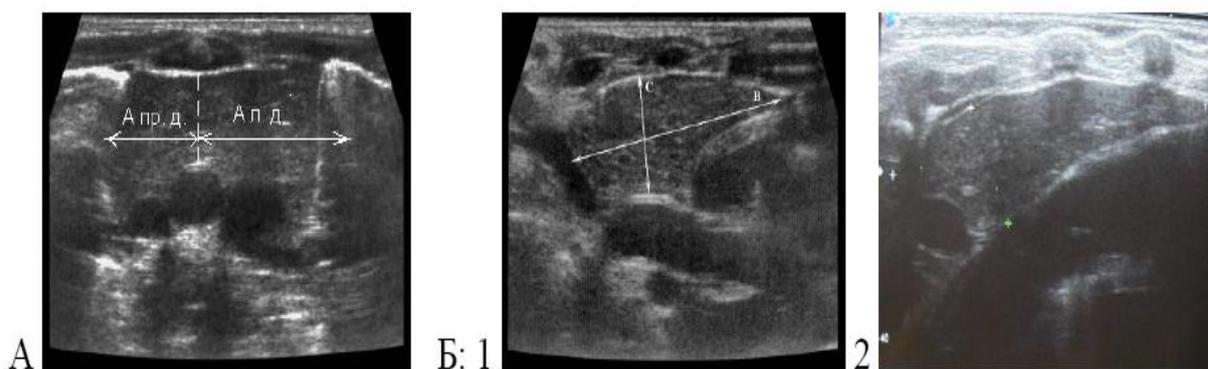
На первом этапе работы было проведено общее клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя сбор и анализ данных биологического, перинатального, неонатального анамнеза. Общеклиническое обследование проводилось с привлечением специалистов: невролога, аллерголога, эндокринолога, гастроэнтеролога и т.д. Лабораторная диагностика включала в себя клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Среди инструментальных методов диагностики применяли УЗИ вилочковой железы (ВЖ), которое осуществлялось у каждого ребенка. Учитывались данные рентгенологических исследований средостения, если таковые ранее проводились ребенку.

При отборе соответствующих методик исследований стремились к соблюдению критериев, общепринятых в современных научных исследованиях согласно доказательной медицине.

ГЛАВА 3. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НОРМЕ

У здоровых детей ВЖ, в подавляющем большинстве случаев, была видна как двухдолевое образование с четкими, ровными контурами, средней или несколько пониженной эхогенности. Визуализировалась характерная для тимуса эхографическая структура с небольшим количеством округлых и линейных эхогенных включений. Данные включения представляют собой продольные и поперечные сечения междольковых перегородок, с проходящими в них лимфатическими и кровеносными сосудами (рис. 3.1).



А – поперечное сканирование; Б – продольное сканирование: 1 – правая доля; 2 – левая доля

Рис. 3.1. Эхографическая картина нормального тимуса

ВЖ располагалась в передне-верхнем средостении, непосредственно за грудиной. В пределах одной возрастной группы линейные размеры тимуса имели значительный разброс показателей, с разницей значений от 8 до 25 мм.

Большие колебания были отмечены по длине и ширине долей, менее выраженные - по толщине.

Была выявлена зависимость линейных размеров от возраста. Ширина долей увеличивалась до 2-х летнего возраста, с максимальными значениями в 1,5-2,5 года.

Длина долей увеличивалась до 9-12 месяцев, с максимальными значениями в 1 год. Толщина долей была максимальной в 6-9 месяцев, затем

умеренно снижалась до 2-2,5 лет. Достоверного роста толщины не было зафиксировано ни в одной возрастной группе. У детей старше 1-1,5 лет было отмечено постепенное уменьшение показателей всех линейных параметров, таким образом, что в 2,5-3 года линейные размеры долей не имели достоверных отличий от предыдущих возрастных групп.

Чаще всего (91%) мы наблюдали две параллельно расположенные доли, соприкасающиеся между собой. Обе доли имели общую капсулу. Размеры долей были примерно одинаковыми, либо одна из них (правая или левая с одинаковой частотой) была больше другой. Иногда (6%) в пределах общей капсулы находили добавочные доли (одну-две), как правило, меньших размеров. В 3% случаев доли железы располагались отдельно друг от друга, причем каждая имела свою капсулу.

Верхние более узкие концы долей вилочковой железы довольно часто выходили за пределы грудной клетки, на 1–2 см выступая над ключицами, и иногда достигали щитовидной железы. Более широкий грудной отдел вилочковой железы располагался в переднем средостении. Нижняя граница железы не опускалась ниже II–IV межреберий.

Своей задней поверхностью железа прилежала к крупным сосудам (легочной артерии, аорте, верхней полой вене) и перикарду. Передней поверхностью вилочковая железа обращена к задней поверхности грудины. Латеральными границами вилочковой железы являлись медиальные поверхности легких и медиастинальная плевра.

Только в 1,8% случаев у здоровых детей тимус имел однодолевой тип строения. Отсутствие левой или правой доли встречалось с одинаковой частотой и не зависело от пола ребенка.

Размер перешейка в каждой возрастной группе имел диапазон значений с колебаниями от 6 до 18 мм. Возрастная динамика перешейка не отличалась от динамики толщины долей.

На эхограммах при продольном сканировании вилочковая железа определялась как образование неправильной треугольной формы, не

дифференцирующееся на доли в случае расположения их в пределах общей капсулы железы. Контур вилочковой железы всегда четкий, ровный, иногда волнистый.

При поперечном сканировании задняя поверхность железы повторяла форму крупных кровеносных сосудов и сердца (рис. 3.2).

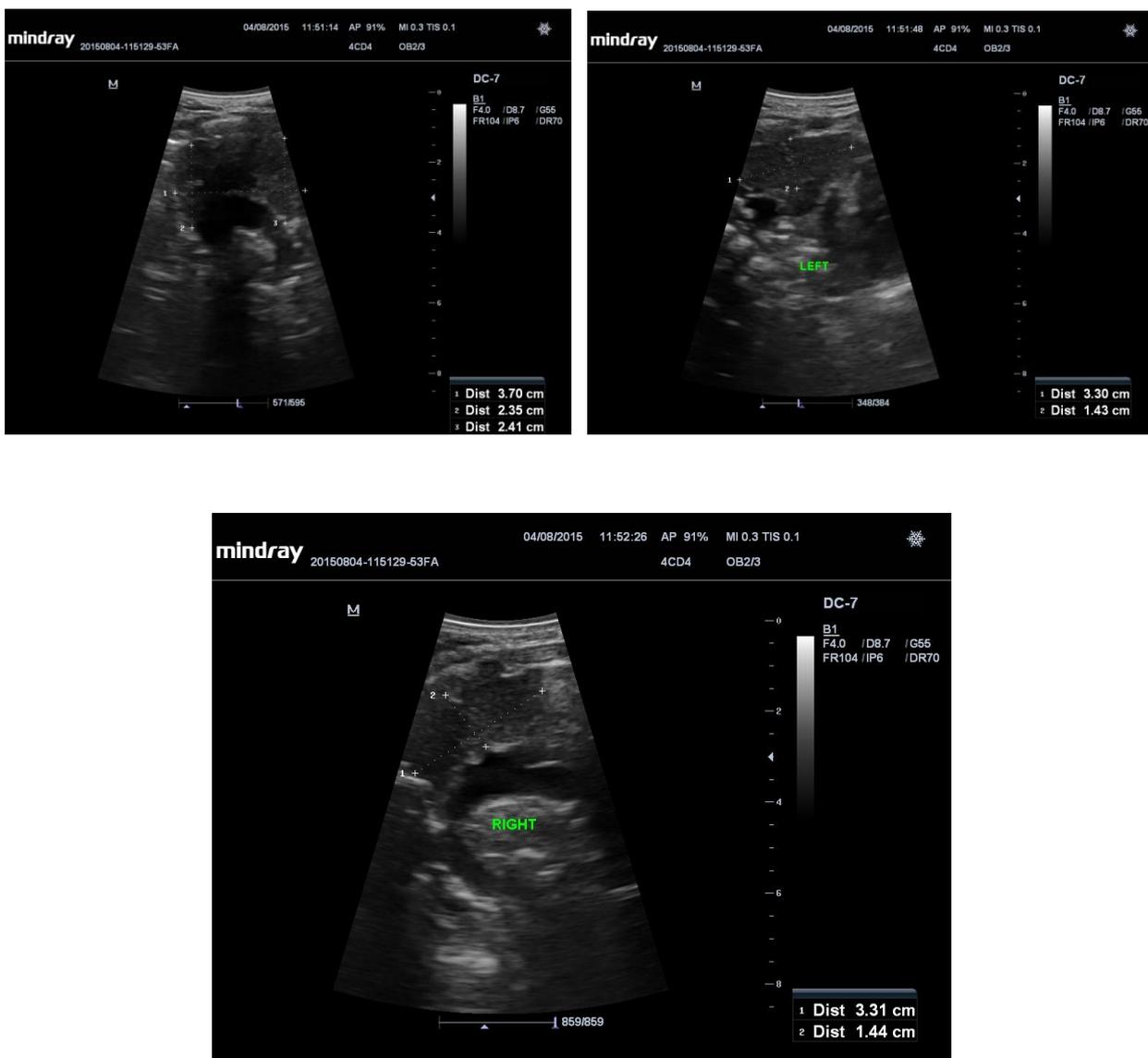


Рис. 3.2. Эхограмма вилочковой железы с нормальными размерами в поперечном и продольном сечениях.

Помимо топографических особенностей и формы долей оценивали структуру железы, которая визуализировалась как гомогенное образование средней эхогенности с четкими контурами, имеющее умеренное количество

линейных эхосигналов. Обращало также на себя внимание повышение эхогенности железистой ткани с возрастом, что обусловлено нарастающим с возрастом явлением липоматоза.

Нормальные показатели длины, ширины, толщины и объема вилочковой железы, по данным эхографии, приведены в таблицах 3.1. В исследовании установлено увеличение среднего объема и массы ВЖ к 2 летнему возрасту, что является закономерным и адекватным возрастному увеличению массы тела ребенка.

Таблица 3.1

Линейные размеры Тм и ТИ у здоровых детей (M±m, min-max)

Возраст	Дтм (см)	Ттм (см)	Штм (см)	ТИ
до 1 года	4,5±0,043	1,7±0,034 *	4,5±0,042*	20,3±0,38*
	4,0 – 5,2	1,4-2,2	3,9 – 5,1	15,6-26,9
1 - 3 года	4,6±0,022*	1,5±0,012	4,5±,035	22,1±0,36*
	4,0 – 5,0	1,3-1,8	3,8 – 5,1	16,2-22,3

Примечание.*- $p < 0,05$ - достоверность различий между возрастными группами.

Распределение форм и компоновки Тм (классификация В.А.Забродина,2003) в зависимости от возраста детей показали следующие особенности. Наиболее часто встречали мезоморфную форму Тм с (46,6%) с эллипсоидной и уплощённой компоновкой, затем лептоморфную форму (25,4%) с эллипсоидной и уплощённой компоновкой и, реже, брахиморфную форму (23,6%) с округлой и эллипсоидной компоновкой органа. Изучение выявленных нами особенностей формы и компоновки Тм показывает, что ни один из линейных размеров не даёт представление об увеличении или

уменьшении этого органа. Существующие варианты формы, создают иллюзию изменения Тм как в сторону увеличения, например, брахиморфная форма с округлой компоновкой, так и в сторону уменьшения – лептоморфная форма с уплощённой компоновкой. Следовательно, при определении соответствия или несоответствия размеров Тм норме, нельзя полагаться только на оценку его линейных параметров, необходимо также оценивать форму и компоновку, а затем вычислять M_{Tm} , V_{Tm} , ТИ и др. параметры ультразвуковой морфометрии Тм.

Распределение вида формы и компоновки Тм в зависимости от возраста выявило следующие особенности. У детей до 1 года преобладала мезоморфная форма (52,8%) с эллипсоидной компоновкой (6,2%). В возрасте от 1 года до 3 лет также отмечен наибольший процент лептоморфной формы (59,6%) с уплощенной компоновкой (77,6%) (Рис. 3.3).

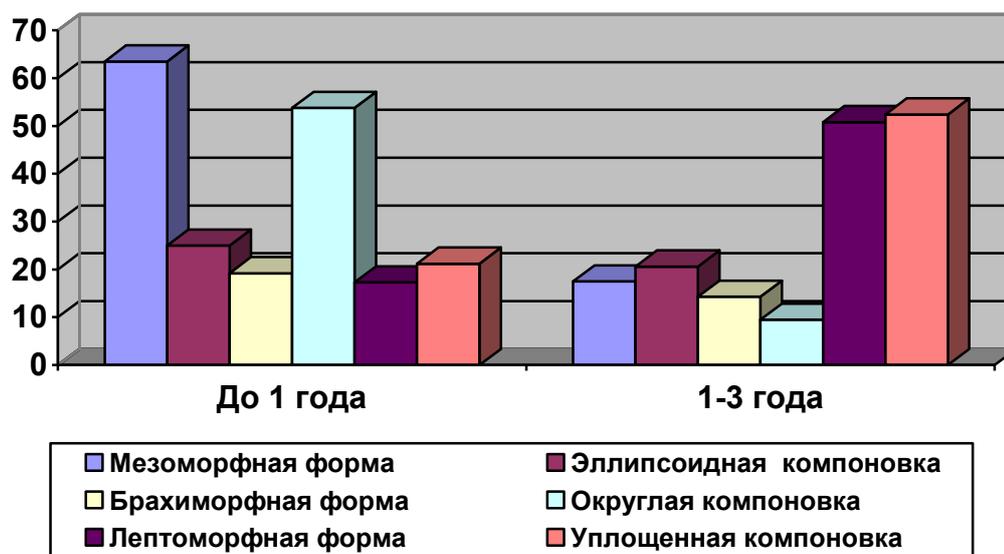


Рис. 3.3. Распределение формы и компоновки Тм в зависимости от возраста

Выявлена тенденция с возрастом к снижению встречаемости мезоморфной и брахиморфной форм, округлой и эллипсоидной компоновок и увеличению случаев выявления лептоморфной формы с уплощенной компоновкой.

Таким образом, при УЗИ определены варианты анатомической формы и компоновки Тм и их возрастные особенности у здоровых детей.

Результаты нашего исследования показали также преобладание левосторонней асимметрии Тм (78%).

Выясняя вопрос о возможных гендерных различиях в размерах Тм в пределах одной возрастной группы, были изучены размеры Тм в зависимости от пола ребенка. В результате сопоставления показателей размеров Тм по данным УЗИ у мальчиков и девочек в каждой возрастной группе нами не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$).

При изучении показателей линейных размеров Тм у здоровых детей до 3 лет, нами были получены максимальные значения всех показателей и наибольшие их колебания у детей в возрасте до 1 года. Таким образом, количество возрастных групп увеличилось до 8. Проанализировав данные линейных размеров Тм, по полученным значениям Дтм и Штм был определён ТИ.

Наибольшие значения всех показателей морфометрии Тм определялись в возрасте до 1 года, наименьшие отмечались у детей в возрасте 1-3 лет.

Значения линейных размеров Тм, ТИ (табл. 3.1), V_{Тм} и М_{Тм} (табл. 3.2 и рис. 3.4) в зависимости от возраста детей распределялись неравномерно.

Таблица 3.2.

**Показатели объема и массы Тм у здоровых детей до 3 лет
(M±m, min-max)**

Возраст	V_{Тм}(см³)	М_{Тм}(г)
до 1 года	13,8 ± 0,57* (7,2 – 20,2)	21,2 ± 0,77* (8,6 – 29,5)
1 – 3 года	12,5 ± 0,28 (5,4 – 20,1)	19,1 ± 0,61 (7,7 – 28,5)

Примечание.*- $p < 0,05$ - достоверность различий между возрастными группами.

То есть, чем старше был возраст детей и больше их Мтр, тем меньше значения Мтм были получены.

У 11,4% обследованных детей от 3 месяцев до 3 лет мы отмечали изменения в паренхиме в виде увеличения количества и размера, преимущественно округлых, эхогенных включений, на фоне повышенной эхогенности паренхимы.

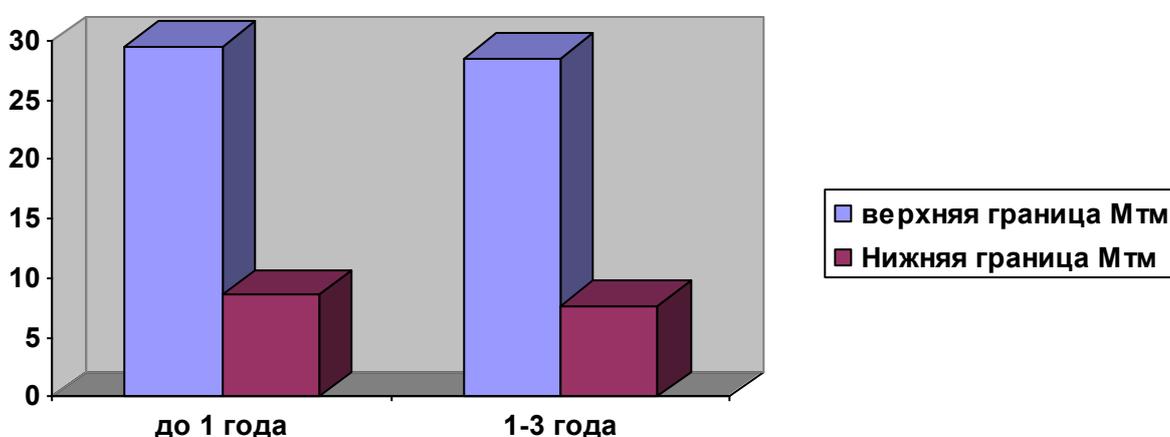


Рис. 3.4. Верхняя и нижняя границы Мтм у здоровых детей раннего возраста, гр.

Эхографически ТМ с «изменениями паренхимы» по показателям линейных размеров, Отм, Мтм, ТИ и их возрастной динамике не имела достоверных отличий от нормы. Изменения паренхимы ВЖ у подавляющего большинства детей до трех лет имели стойкий характер.

Проведен анализ этих величин в соответствии с возрастом и Мтр. Однако, при этом не был оставлен без внимания тот факт, что при определении указанных показателей морфометрии Тм, был установлен своеобразный феномен увеличения всех значений линейных размеров Тм,

Ш_{тм}/ОГК, М_{тм} и V_{тм}, М_{тм}/М_{тр}, ТИ в виде «скачка» у детей в возрасте до 1 года.

Таким образом, были установлены нормативные значения УЗИ показателей вилочковой железы у детей раннего возраста.

Выводы к главе III

С помощью УЗИ определены варианты анатомической формы и компоновки Т_м и их возрастные особенности у здоровых детей.

При определении соответствия или несоответствия размеров Т_м норме, нельзя полагаться только на оценку его линейных параметров, необходимо также оценивать форму и компоновку, а затем вычислять М_{тм}, V_{тм}, ТИ и др. параметры ультразвуковой морфометрии Т_м.

Распределение вида формы и компоновки Т_м в зависимости от возраста показало: у детей до 1 года преобладала мезоморфная форма (52,8%) с эллипсоидной компоновкой (6,2%). В возрасте от 1 года до 3 лет - лептоморфная форма (59,6%) с уплощенной компоновкой (77,6%).

ГЛАВА IV. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С РЕЦЕДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Детей, подверженных частым ОРЗ, принято называть «часто болеющие дети» (ЧБД). К ним относятся дети, которые подвергаются повторному заражению дыхательных путей чаще 6 раз в год или в эпидемический период (октябрь-май) чаще 1 раза в месяц. ЧБД не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями.

Нами были обследованы 89 часто болеющих детей. При детальной характеристике клинической картины обследованные дети были распределены следующим образом, так ОРЗ с поражением верхних дыхательных путей встречались у 76,4% детей (68 детей), поражения средних и нижних дыхательных путей у 23,6%% детей (21 ребенок), из них бронхиты – у 9 детей, пневмонии – у 12 детей (рис. 4.1).

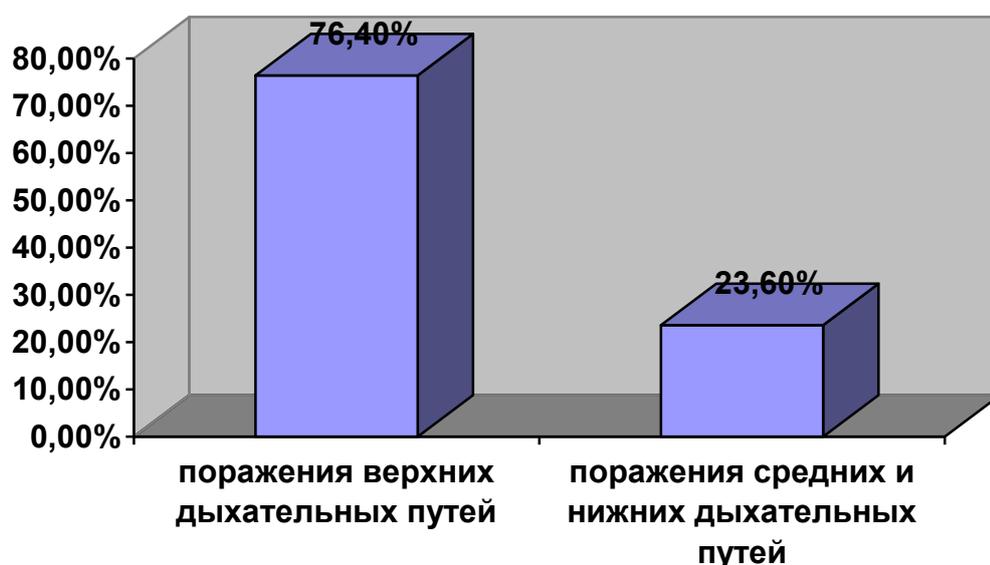


Рис. 4.1. Клинические формы инфекций

При УЗИ вилочковой железы у детей основной группы в 35,9% (32 ребенка) случаев отмечалось увеличение Тм. Данная тенденция в основном проявляется за счет тимомегалии I ст. (10-16,7%), однако выраженные степени тимомегалии - II и III - также не являются редкостью (до 10,9% и 5% соответственно). Полученные результаты в целом соответствуют данным российских ученых [Сукало А.В., Прилуцкая В.А., 2001], что подтверждает объективность предлагаемой системы оценки.

При увеличении вилочковой железы (УВЖ) отмечалось увеличение всех линейных размеров долей и перешейка, по сравнению с нормой. По увеличению только одного размера, судить об увеличении тимуса не представлялось возможным. Линейные размеры (ширина, длина, толщина) и объем левой доли были статистически достоверно больше правой доли ($p < 0.05$). При УВЖ не выявлено половых отличий размеров ВЖ.

ТИ при тимомегалии во всех возрастных группах был выше, чем в норме ($p < 0.05$) (табл. 4.1)

Таблица 4.1

Сравнительный анализ линейных размеров Тм и ТИ у обследованных детей ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n=89)	Контрольная группа (n=26)
Длина Тм (см)	5,9±0,04** (4,2 – 6,5)	3,2±0,016 (1,8-3,4)
Ширина Тм (см)	5,1 ± 0,031* (4,7-5,6)	3,6 ± 0,024 (3,1-3,9)
Толщина Тм (см)	2,1 ± 0,029* (1,3-2,4)	1,4 ± 0,032 (1,1-1,5)
Мтм (г)	36,2 ± 1,19* (15,3 – 52,2)	15,3 ± 0,5 (8,0-26,5)
ТИ	25,3±0,38*	21,2±0,3

Примечание: * - достоверность данных по отношению к контрольной группе (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$)

При анализе ТИ при тимомегалии во всех возрастных группах был выше, чем в норме ($p < 0.05$) (табл. 4.2).

Таблица 4.2

**Показатели ТИ у обследованных детей в сравнительном аспекте
($M \pm m$)**

Возраст	Контрольная группа	Тимомегалия
до 1 года	20,3±0,38	32,3±0,21*
1 - 3 года	22,1±0,36	48,5±0,22*

Примечание: *- $p < 0,01$ - достоверность различий между возрастными группами.

Как видно из представленных данных наиболее высокие показатели были отмечены в возрасте 1-3 года.

Определялся транзиторный характер увеличения ВЖ, который был более выражен на первом году жизни, когда и частота определения УВЖ была максимальной.

Среди обследованных детей с РРЗ, у 35,9% (32 ребенка) мы отмечали изменения в паренхиме в виде увеличения количества и размера, преимущественно округлых, эхогенных включений, на фоне повышенной эхогенности паренхимы. Эхографически ВЖ с «изменениями паренхимы» по показателям линейных размеров, СОвж, Мвж, ТИ у подавляющего большинства детей до трех лет имели стойкий характер (рис. 4.1).

У детей с «изменением паренхимы» ВЖ, также как у детей с УВЖ, был выявлен комплекс неблагоприятного внутриутробного и перинатального воздействия, который обусловил более тяжелое клиническое течение неонатального периода, по сравнению с детьми, не имеющими отклонений в

ВЖ. Например, у таких детей достоверно чаще отмечались острые инфекционные заболевания у матери во время настоящей беременности и острые инфекционные заболевания в первый месяц жизни ребенка ($p < 0,05$).

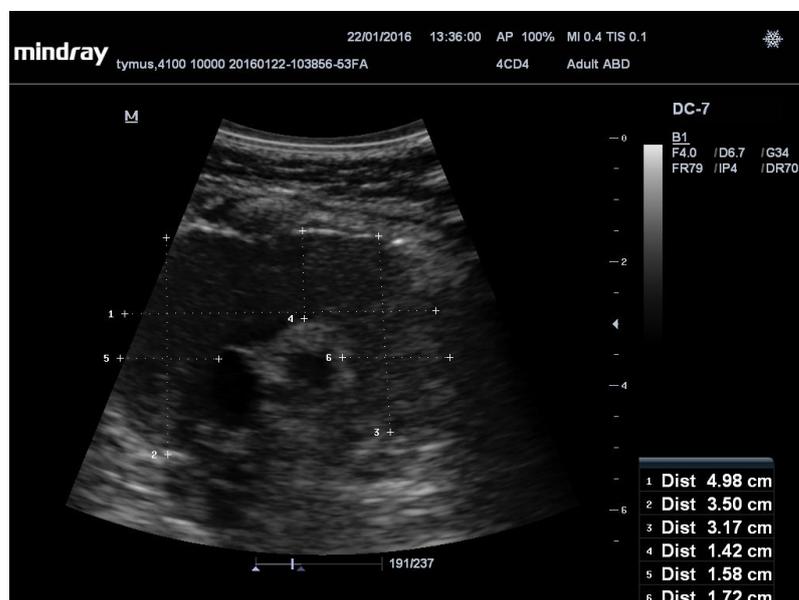


Рис. 4.2. Эхографическая картина: Гиперплазия вилочковой железы

В семьях детей с УВЖ установлена широкая распространенность заболеваний связанных с нарушениями иммунитета (аллергических, аутоиммунных, онкологических), эндокринной патологии, имелись указания на наличие в детстве у родителей тимомегалии, что также может свидетельствовать о генетической детерминированности отклонений в состоянии ВЖ. По всей видимости, существует несколько патогенетических факторов.

Выявленные различные неблагоприятные воздействия на систему мать-плацента-плод, привели к нарушению формирования нейро-эндокринной функции и иммунитета плода, в том числе, оказывая влияние и на ВЖ. В свою очередь, инфекционные заболевания в неонатальном периоде оказали влияние как на ВЖ, так и на иммунную систему в целом.

Определяемые эхографические изменения ВЖ, по нашему мнению, не являются показателем тяжести состояния здоровья ребенка, однако требуют

проведения дополнительного обследования, по необходимости - лечения, и индивидуального подхода при проведении профилактических прививок, с учетом сопутствующих заболеваний.

По нашим данным, среди детей с УВЖ достоверно чаще выявлялась патология нервной системы, явившаяся следствием перинатального поражения центральной нервной системы - синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) и гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) ($p < 0,05$), отмечались клинические признаки врожденного стридора, паратрофии, рахита, врожденной патологии сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$). У детей с «изменениями паренхимы» ВЖ был достоверно выше уровень заболеваемости бронхиальной астмой, неврологическими заболеваниями, повторными респираторно-вирусными и бактериальными инфекциями ($p < 0,05$) (табл.4.3).

Таким образом, данные клинических исследований не позволяют однозначно утверждать, что выявленные эхографические изменения ВЖ у детей до 3-х летнего возраста являются вариантом нормы.

Таблица 4.3

Распространенность заболеваний среди обследуемых детей (%)

Патология	Нормальная ВЖ	УВЖ	ВЖ с «изменениями паренхимы»
Нервной системы	10,4	16,7	13,5
Аллергические заболевания	38,5	45,3	42,2
Желудочно-кишечного тракта	42,5	71,0	68,7
Мочевыводящей системы	18,9	21,2	15,4
Сердечно-сосудистой системы	11,0	29,6	13,1
Врожденный стридор	3,3	4,5	4,4
Рахит	1,8	2,6	1,3

Примечание: * - достоверность отличий с другими группами $p < 0,05$.

Лечащий врач должен помнить, что у ребенка с изменениями ВЖ может быть неадекватная реакция на инфекционное заболевание или на прививку. Подобные отклонения мы фиксировали в виде более высокой частоты поствакцинальных реакций у детей с отклонениями ВЖ, хотя разница была недостоверной. У 8,1% детей с увеличенным тимусом, и у 9,1% детей с «изменениями паренхимы» ВЖ, имелись указания на наличие ранее признаков общих и местных поствакцинальных реакций, в тоже время, у детей, не имеющих изменений ВЖ, такие данные были отмечены у 4,7%.

На дальнейшем этапе проведена сравнительная характеристика УЗИ и рентгенографических исследований. У 32 детей раннего возраста с ОРЗ, у которых при УЗИ была установлена тимомегалия I-III ст., анализ рентгенограмм грудной клетки свидетельствовал об увеличении вилочковой железы различных степеней только у 24 (71,9%) из них ($p < 0,05$ в сравнении с методом УЗИ). Среди оставшихся 8 пациентов 3 ребенка по данным УЗИ имели тимомегалию II ст. и 5 - тимомегалию III ст. (рис. 4.3)



Рис. 4.3. Эхографическая картина: Тимомегалия II степени

Это свидетельствует о том, что УЗИ является более чувствительным методом определения размеров тимуса по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки (табл. 4.4).

Таблица 4.4
Информативность методов диагностики вилочковой железы

Методы диагностики	Рентгенография	УЗИ
Чувствительность	87,5%	93,8%
Специфичность	75%	93,8%
Точность	62,5%	87,5%
Прогностичность положительного результата (+VP, positive predictive value),	68,8%	87,5%
Прогностичность отрицательного результата (-VP, negative predictive value)	75%	93,8%
В среднем	73,8%	91,3%

При сопоставлении информативности УЗИ ВЖ и рентгенографии в зависимости от уровня поражения дыхательных путей у детей нами были установлены следующие показатели, представленные ниже.

Так частота встречаемости тимомегалии среди детей с поражением верхних дыхательных путей составляет 53,6% (18 детей), а среди нижних ДН – 46,4%. В структуре от общего числа всех обследованных детей с поражением нижних ДП тимомегалия составляет – 26,5%, а среди поражений нижних ДП – 66,7%.

В зависимости от степени тимомегалии нами были установлены следующие закономерности. Которые представлены в таблице 4. 5.

Таблица 4.5

Распределение обследованных детей с тимомегалией в зависимости от поражения дыхательных путей

Степень	Поражения верхних дыхательных путей (n=68)		Поражения нижних дыхательных путей (n=21)	
	Абс.	%	Абс.	%
I степень тимомегалии	11	16,2	-	-
II степень тимомегалии	6	8,8	9	42,9
III степень тимомегалии	-	-	5	23,8
Нет тимомегалии	50	73,5	7	33,3

Как видно из таблицы у детей с поражением нижних дыхательных путей чаще отмечается тимомегалия 2 и 3 степени.

При анализе рентгенограмм нами установлено, что тимомегалия была установлена у 10 детей с поражением нижних дыхательных путей, что составило – 71,4%, а при УЗИ ВЖ визуализация признаков тимомегалии регистрировалась у 14 детей – 92,9% (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Информативность методов диагностики вилочковой железы у детей с поражением нижних дыхательных путей

Методы диагностики	Рентгенография	УЗИ
Чувствительность	71,4%	92,9%
Специфичность	74,3%	90,5%
Точность	68,9%	88,4%

Прогностичность положительного результата (+VP, positive predictive value),	67,8%	89,5%
Прогностичность отрицательного результата (-VP, negative predictive value)	74%	91,5%
В среднем	71,3%	90,6%

При поражении верхних дыхательных путей тимомегалия на рентгенограммах визуализировалась в 15 случаях, что составило 83,3% из 18 обследованных детей с тимомегалией, однако при интерпритации эхограмм признаки тимомегалии были установлены у 17 пациентов (94,4%).

Таблица 4.7

Информативность методов диагностики вилочковой железы у детей с поражением верхних дыхательных путей

Методы диагностики	Рентгенография	УЗИ
Чувствительность	83,3%	94,4%
Специфичность	79,5%	93,1%
Точность	71,6%	90,7%
Прогностичность положительного результата (+VP, positive predictive value),	70,5%	89,9%
Прогностичность отрицательного результата (-VP, negative predictive value)	81,2%	93,6%
В среднем	77,2%	92,3%

Таким образом, на основании полученных результатов нами установлено, что метод ультразвукового исследования вилочковой железы у часто болеющих детей является информативным, экономически доступным способом получения изображения для оценки размеров, паренхимы, кровотока, что может полностью исключить применение рентгенографии.

4.1. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией

Для решения поставленной задачи были сформированы две группы. В опытную вошли 32 пациента с ОРЗ в возрасте от 1 мес. до 3 лет, имевших по данным тимомегалия, из них – 34,4% I степень (11 пациентов), у 31,3 % - II степень (10 пациентов) и у 34,4% - III ст. (11 пациентов). Группу сравнения составили 57 ребенка с ОРЗ аналогичного возраста, проходивших лечение в тот же период и имевших значения ТИ в пределах нормы. По этиологии ОРЗ сравниваемые группы существенно не различались ($p>0,05$). Основные характеристики заболевания у пациентов с различными размерами вилочковой железы представлены в таблице 3.7.

Как видно из таблицы 4.1.1, у детей с тимомегалией, особенно II и III ст., ОРЗ протекали относительно менее благоприятно. В данной группе был больше средний койко-день ($p<0,001$), продолжительность катарального синдрома со стороны верхних дыхательных путей ($p<0,001$), чаще отмечался интоксикационный синдром средней и тяжелой степени ($p<0,001$), бронхообструкция ($p<0,01$), бактериальные осложнения ($p<0,01$).

При этом степень выраженности выявленных особенностей, как правило, нарастала по мере увеличения степени тимомегалии ($p<0,05$).

Таблица 4.1.1

Клиническая характеристика ОРЗ у детей раннего возраста с тимомегалией

Анализируемые параметры	Обследованные				
	Группа сравнения (n=57)	Дети с тимомегалией			
		Всего (n=32)	I ст. (n=11)	II ст. (n=10)	III ст. (n=11)
1	2	3	4	5	6
Количество койко-	7,4±0,1	9,4±0,14*	7,8±0,12	10,6±0,11	10,9±0,1

дней					2
Длительность катарального синдрома (сут.)	8,4±0,14	12,3±0,1*	9,5±0,13	13,1±0,11	15,4±0,2
Длительность температурной реакции (сут.)	2,2±0,2	2,8±0,1	2,6±0,12	2,8±0,13	3,1±0,13
Отсутствие лихорадки в течение болезни	6 (11,5%)	8* (25,0%)	1 (9,1%)	2 (20%)	5 (45,5%)
Синдром интоксикации средней и тяжелой степени	27 (50%)	24 (75,0%)	7 (63,6%)	8 (80%)	9 (81,8%)
Частота БОС	14 (33,3%)	17 (53,1%)	5 (45,5%)	5 (50,0%)	7 (63,6%)
Частота бактериальных осложнений	4 (7,4%)	10* (31,3%)	2 (18,2%)	3 (30%)	5 (45,5%)

Примечание: * - достоверность данных между группой сравнения и группой детей с тимомегалией ($P < 0,05-0,001$)

Несмотря на подобное течение у 25,0% детей опытной группы температурная реакция на всем протяжении заболевания отсутствовала ($p < 0,05$ в сравнении с контролем). Особенно типично это было для пациентов с тимомегалией Шст. ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ в сравнении с I ст. и II ст. соответственно).

Таким образом, ОРЗ у детей раннего возраста с тимомегалией в сравнении с общей популяцией характеризуется менее благоприятным течением. Последнее проявляется большей длительностью и тяжестью заболевания, частым развитием бактериальных осложнений и

бронхообструкции. Выявленные особенности наиболее характерны для детей с тимомегалией II–III степени.

Вывод к главе IV

Метод ультразвукового исследования вилочковой железы у детей раннего возраста является высокоинформативным, экономически доступным способом получения изображения для оценки размеров, паренхимы и кровотока.

Определены нормативные показатели вилочковой железы у детей разных возрастных групп от 3 месяцев до 3 лет. Значения выше верхних пределов нормы соответствуют синдрому увеличенной вилочковой железы.

Изменения паренхимы вилочковой железы у детей раннего возраста сочетаются с перенесенными инфекционными заболеваниями, чаще встречаются при аллергических заболеваниях, патологии нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Являясь центральным органом иммунной системы и органом эндокринной системы, вилочковая железа осуществляет взаимодействие этих систем. Этот факт имеет особое значение у детей раннего возраста, поскольку иммунная и нейроэндокринная системы обеспечивают нормальное развитие ребенка, поддерживают иммунологическую толерантность, способствуют адаптации к факторам окружающей среды. Нарушение функций тимуса приводит к иммунной недостаточности, эндокринопатиям, аллергии, аутоиммунным расстройствам, на фоне которых усугубляется течение практически любого заболевания [12, 56, 78].

Диагностика патологии вилочковой железы затруднена из-за отсутствия четких клинических проявлений и патогномоничных симптомов [21, 36, 45].

До недавнего времени основным методом диагностики патологии вилочковой железы была рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. Однако рентгенологический метод не учитывает индивидуальные особенности строения и положения железы, не позволяет проводить оценку структуры паренхимы. Кроме того, значительная лучевая нагрузка ограничивает широкое использование этого метода у детей раннего возраста [10, 23].

В последнее время, для оценки тимуса у детей раннего возраста, широко используется эхография, которая является высокоинформативным, безопасным, доступным и относительно недорогим методом, позволяет проводить практически неограниченное количество контрольных исследований, необходимых для динамического наблюдения [36, 47, 51]. В тоже время, сведения о способах определения размеров железы, о характере эхографических данных паренхимы разноречивы, отсутствуют единые нормативные параметры.

Таким образом, изучение эхографической картины вилочковой железы у детей раннего возраста является весьма актуальной темой для исследования.

Для решения поставленных задач нами было проведено клинико – инструментальное исследование 115 детей от 5 месяцев до 3-х лет. Из них 89 часто болеющих детей (основная группа) и 26 практически здоровых детей, которые составили контрольную группу по изучению нормативных показателей вилочковой железы по отношению к массе тела. При этом среди детей контрольной группы учитывалось, чтобы на момент проведения исследования, ребенок имел неотягощенный перинатальный анамнез, в течение 1,5-2 месяцев до УЗИ ему не проводилась иммунизация и не было острых инфекционных заболеваний.

При анализе данных по возрастам детей обследованной группы - первую группу составили 52 ребенка до 1 года, а вторую 63 ребенка в возрасте от 1 года до 3 лет.

Из 115 обследованных детей основной группы мальчиков было 64 (55,7%), девочек – 51 (44,3%).

На первом этапе работы было проведено общее клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя сбор и анализ данных биологического, перинатального, неонатального анамнеза.

Общеклиническое обследование проводилось с привлечением специалистов: невролога, аллерголога, эндокринолога, гастроэнтеролога и т.д.

Лабораторная диагностика включала в себя клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Среди инструментальных методов диагностики применяли УЗИ вилочковой железы (ВЖ), которое осуществлялось у каждого ребенка. Учитывались данные рентгенологических исследований средостения, если таковые ранее проводились ребенку.

У здоровых детей ВЖ, в подавляющем большинстве случаев, была видна как двухдолевое образование с четкими, ровными контурами, средней или несколько пониженной эхогенности. Визуализировалась характерная для тимуса эхографическая структура с небольшим количеством округлых и линейных эхогенных включений. Данные включения представляют собой продольные и поперечные сечения междольковых перегородок, с проходящими в них лимфатическими и кровеносными сосудами.

ВЖ располагалась в передне-верхнем средостении, непосредственно за грудиной. В пределах одной возрастной группы линейные размеры тимуса имели значительный разброс показателей, с разницей значений от 8 до 25 мм.

Большие колебания были отмечены по длине и ширине долей, менее выраженные - по толщине.

Была выявлена зависимость линейных размеров от возраста. Ширина долей увеличивалась до 2-х летнего возраста, с максимальными значениями в 1,5-2,5 года.

Длина долей увеличивалась до 9-12 месяцев, с максимальными значениями в 1 год. Толщина долей была максимальной в 6-9 месяцев, затем умеренно снижалась до 2-2,5 лет. Достоверного роста толщины не было зафиксировано ни в одной возрастной группе. У детей старше 1-1,5 лет было отмечено постепенное уменьшение показателей всех линейных параметров, таким образом, что в 2,5-3 года линейные размеры долей не имели достоверных отличий от предыдущих возрастных групп.

Чаще всего (91%) мы наблюдали две параллельно расположенные доли, соприкасающиеся между собой. Обе доли имели общую капсулу. Размеры долей были примерно одинаковыми, либо одна из них (правая или левая с одинаковой частотой) была больше другой. Иногда (6%) в пределах общей капсулы находили добавочные доли (одну-две), как правило, меньших размеров. В 3% случаев доли железы располагались отдельно друг от друга, причем каждая имела свою капсулу.

Верхние более узкие концы долей вилочковой железы довольно часто выходили за пределы грудной клетки, на 1–2 см выступая над ключицами, и иногда достигали щитовидной железы. Более широкий грудной отдел вилочковой железы располагался в переднем средостении. Нижняя граница железы не опускалась ниже II–IV межреберий.

Своей задней поверхностью железа прилежала к крупным сосудам (легочной артерии, аорте, верхней полой вене) и перикарду. Передней поверхностью вилочковая железа обращена к задней поверхности грудины. Латеральными границами вилочковой железы являлись медиальные поверхности легких и медиастинальная плевра.

Только в 1,8% случаев у здоровых детей тимус имел однодолевой тип строения. Отсутствие левой или правой доли встречалось с одинаковой частотой и не зависело от пола ребенка.

Размер перешейка в каждой возрастной группе имел диапазон значений с колебаниями от 6 до 18 мм. Возрастная динамика перешейка не отличалась от динамики толщины долей.

На эхограммах при продольном сканировании вилочковая железа определялась как образование неправильной треугольной формы, не дифференцирующееся на доли в случае расположения их в пределах общей капсулы железы. Контур вилочковой железы всегда четкий, ровный, иногда волнистый.

При поперечном сканировании задняя поверхность железы повторяла форму крупных кровеносных сосудов и сердца.

Помимо топографических особенностей и формы долей оценивали структуру железы, которая визуализировалась как гомогенное образование средней эхогенности с четкими контурами, имеющее умеренное количество линейных эхосигналов. Обращало также на себя внимание повышение эхогенности железистой ткани с возрастом, что обусловлено нарастающим с возрастом явлением липоматоза.

. В исследовании установлено увеличение среднего объема и массы ВЖ к 2 летнему возрасту, что является закономерным и адекватным возрастному увеличению массы тела ребенка.

Распределение форм и компоновки Тм (классификация В.А.Забродина,2003) в зависимости от возраста детей показали следующие особенности. Наиболее часто встречали мезоморфную форму Тм с (46,6%) с эллипсоидной и уплощённой компоновкой, затем лептоморфную форму (25,4%) с эллипсоидной и уплощённой компоновкой и, реже, брахиморфную форму (23,6%) с округлой и эллипсоидной компоновкой органа. Изучение выявленных нами особенностей формы и компоновки Тм показывает, что ни один из линейных размеров не даёт представление об увеличении или уменьшении этого органа. Существующие варианты формы, создают иллюзию изменения Тм как в сторону увеличения, например, брахиморфная форма с округлой компоновкой, так и в сторону уменьшения – лептоморфная форма с уплощённой компоновкой. Следовательно, при определении соответствия или несоответствия размеров Тм норме, нельзя полагаться только на оценку его линейных параметров, необходимо также оценивать форму и компоновку, а затем вычислять $M_{Тм}$, $V_{Тм}$, $ТИ$ и др. параметры ультразвуковой морфометрии Тм.

Распределение вида формы и компоновки Тм в зависимости от возраста выявило следующие особенности. У детей до 1 года преобладала мезоморфная форма (52,8%) с эллипсоидной компоновкой (6,2%). В возрасте от 1 года до 3 лет также отмечен наибольший процент мезоморфной формы (59,6%) с эллипсоидной компоновкой (77,6%).

Выявлена тенденция с возрастом к снижению встречаемости мезоморфной и брахиморфной форм, округлой и эллипсоидной компоновок и увеличению случаев выявления лептоморфной формы с уплощенной компоновкой. Таким образом, впервые при УЗИ определены варианты анатомической формы и компоновки Тм и их возрастные особенности у здоровых детей до 12-летнего возраста включительно. Результаты нашего

исследования показали также преобладание левосторонней асимметрии Тм (78%).

Выясняя вопрос о возможных гендерных различиях в размерах Тм в пределах одной возрастной группы, были изучены размеры Тм в зависимости от пола ребенка. В результате сопоставления показателей размеров Тм по данным УЗИ у мальчиков и девочек в каждой возрастной группе нами не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$).

При изучении показателей линейных размеров Тм у здоровых детей до 3 лет, нами были получены максимальные значения всех показателей и наибольшие их колебания у детей в возрасте до 1 года. Таким образом, количество возрастных групп увеличилось до 8. Проанализировав данные линейных размеров Тм, по полученным значениям Дтм и Штм был определён ТИ.

Наибольшие значения всех показателей морфометрии Тм определялись в возрасте до 1 года, наименьшие отмечались у детей в возрасте 1-3 лет.

Значения линейных размеров Тм, ТИ, Vтм и Мтм в зависимости от возраста детей распределялись неравномерно.

То есть, чем старше был возраст детей и больше их Мтр, тем меньше значения Мтм были получены.

У 11,4% обследованных детей от 3 месяцев до 3 лет мы отмечали изменения в паренхиме в виде увеличения количества и размера, преимущественно округлых, эхогенных включений, на фоне повышенной эхогенности паренхимы.

Эхографически ТМ с «изменениями паренхимы» по показателям линейных размеров, Отм, Мтм, ТИ и их возрастной динамике не имела достоверных отличий от нормы. Изменения паренхимы ВЖ у подавляющего большинства детей до трех лет имели стойкий характер.

Проведен анализ этих величин в соответствии с возрастом и Мтр. Однако, при этом не был оставлен без внимания тот факт, что при определении указанных показателей морфометрии Тм, был установлен

своеобразный феномен увеличения всех значений линейных размеров T_m , $Ш_{tm}/OГК$, M_{tm} и V_{tm} , M_{tm}/M_{tr} , TI в виде «скачка» у детей в возрасте до 1 года.

Таким образом, были установлены нормативные значения УЗИ показателей вилочковой железы у детей раннего возраста.

Нами были обследованы 89 часто болеющих детей. При детальной характеристике клинической картины обследованные дети были распределены следующим образом, так ОРЗ с поражением верхних дыхательных путей встречались у 76,4% детей (68 детей), поражения средних и нижних дыхательных путей у 23,6%% детей (21 ребенок), из них бронхиты – у 9 детей, пневмонии – у 12 детей (рис. 3.3).

При УЗИ вилочковой железы у детей основной группы в 35,9% (32 ребенка) случаев отмечалось увеличение T_m . Данная тенденция в основном проявляется за счет тимомегалии I ст. (10-16,7%), однако выраженные степени тимомегалии - II и III - также не являются редкостью (до 10,9% и 5% соответственно). Полученные результаты в целом соответствуют данным отечественных ученых [С'укало А.В.. Прилуцкая В.А., 2001], что подтверждает объективность предлагаемой системы оценки.

При увеличении вилочковой железы (УВЖ) отмечалось увеличение всех линейных размеров долей и перешейка, по сравнению с нормой. По увеличению только одного размера, судить об увеличении тимуса не представлялось возможным. Линейные размеры (ширина, длина, толщина) и объем левой доли были статистически достоверно больше правой доли ($p < 0.05$). При УВЖ не выявлено половых отличий размеров ВЖ.

TI при тимомегалии во всех возрастных группах был выше, чем в норме ($p < 0.05$). При анализе TI при тимомегалии во всех возрастных группах был выше, чем в норме ($p < 0.05$). Наиболее высокие показатели были отмечены в возрасте 1-3 года.

Определялся транзиторный характер увеличения ВЖ, который был более выражен на первом году жизни, когда и частота определения УВЖ была максимальной.

Среди обследованных часто болеющих детей, у 35,9% (32 ребенка) мы отмечали изменения в паренхиме в виде увеличения количества и размера, преимущественно округлых, эхогенных включений, на фоне повышенной эхогенности паренхимы. Эхографически ВЖ с «изменениями паренхимы» по показателям линейных размеров, СОВж, Мвж, ТИ у подавляющего большинства детей до трех лет имели стойкий характер.

У детей с «изменением паренхимы» ВЖ, также как у детей с УВЖ, был выявлен комплекс неблагоприятного внутриутробного и перинатального воздействия, который обусловил более тяжелое клиническое течение неонатального периода, по сравнению с детьми, не имеющими отклонений в ВЖ. Например, у таких детей достоверно чаще отмечались острые инфекционные заболевания у матери во время настоящей беременности и острые инфекционные заболевания в первый месяц жизни ребенка ($p < 0,05$).

В семьях детей с УВЖ установлена широкая распространенность заболеваний связанных с нарушениями иммунитета (аллергических, аутоиммунных, онкологических), эндокринной патологии, имелись указания на наличие в детстве у родителей тимомегалии, что также может свидетельствовать о генетической детерминированности отклонений в состоянии ВЖ. По всей видимости, существует несколько патогенетических факторов.

Выявленные различные неблагоприятные воздействия на систему мать-плацента-плод, привели к нарушению формирования нейро-эндокринной функции и иммунитета плода, в том числе, оказывая влияние и на ВЖ. В свою очередь, инфекционные заболевания в неонатальном периоде оказали влияние как на ВЖ, так и на иммунную систему в целом.

Определяемые эхографические изменения ВЖ, по нашему мнению, не являются показателем тяжести состояния здоровья ребенка, однако требуют

проведения дополнительного обследования, по необходимости - лечения, и индивидуального подхода при проведении профилактических прививок, с учетом сопутствующих заболеваний.

По нашим данным, среди детей с УВЖ достоверно чаще выявлялась патология нервной системы, явившаяся следствием перинатального поражения центральной нервной системы - синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) и гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) ($p < 0,05$), отмечались клинические признаки врожденного стридора, паратрофии, рахита, врожденной патологии сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$). У детей с «изменениями паренхимы» ВЖ был достоверно выше уровень заболеваемости бронхиальной астмой, неврологическими заболеваниями, повторными респираторно-вирусными и бактериальными инфекциями ($p < 0,05$).

Таким образом, данные клинических исследований не позволяют однозначно утверждать, что выявленные эхографические изменения ВЖ у детей до 3-х летнего возраста являются вариантом нормы. Лечащий врач должен помнить, что у ребенка с изменениями ВЖ может быть неадекватная реакция на инфекционное заболевание или на прививку. Подобные отклонения мы фиксировали в виде более высокой частоты поствакцинальных реакций у детей с отклонениями ВЖ, хотя разница была недостоверной. У 8,1% детей с увеличенным тимусом, и у 9,1% детей с «изменениями паренхимы» ВЖ, имелись указания на наличие ранее признаков общих и местных поствакцинальных реакций, в тоже время, у детей, не имеющих изменений ВЖ, такие данные были отмечены у 4,7%.

На дальнейшем этапе проведена сравнительная характеристика УЗИ и рентгенографических исследований. У 32 детей раннего возраста с ОРВИ, у которых при УЗИ была установлена тимомегалия II-III ст., анализ рентгенограмм грудной клетки свидетельствовал об увеличении вилочковой железы различных степеней только у 24 (71,9%) из них ($p < 0,05$ в сравнении с

методом УЗИ). Среди оставшихся 8 пациентов 3 ребенка по данным УЗИ имели тимомегалию II ст. и 5 - тимомегалию III ст.

Это свидетельствует о том, что УЗИ является более чувствительным методом определения размеров тимуса по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки.

Для решения поставленной задачи были сформированы две группы. В опытную вошли 32 пациента с ОРЗ в возрасте от 1 мес. до 3 лет, имевших по данным тимомегалия, из них - 33,7% I степень, у 32,6% - II степень и у 33,7% - III ст. Контрольную составили 54 ребенка с ОРЗ аналогичного возраста, проходивших лечение в тот же период и имевших значения ТИ в пределах нормы. По этиологии ОРЗ сравниваемые группы существенно не различались ($p > 0,05$). Основные характеристики заболевания у пациентов с различными размерами вилочковой железы представлены в таблице 3.7.

У детей с тимомегалией, особенно II и III ст., ОРЗ протекали относительно менее благоприятно. В данной группе был больше средний койко-день ($p < 0,001$), продолжительность катарального синдрома со стороны верхних дыхательных путей ($p < 0,001$), чаще отмечался интоксикационный синдром средней и тяжелой степени ($p < 0,001$), бронхообструкция ($p < 0,01$), бактериальные осложнения ($p < 0,01$). При этом степень выраженности выявленных особенностей, как правило, нарастала по мере увеличения степени тимомегалии ($p < 0,05$).

Несмотря на подобное течение у 25,0% детей опытной группы температурная реакция на всем протяжении заболевания отсутствовала ($p < 0,05$ в сравнении с контролем). Особенно типично это было для пациентов с тимомегалией III ст. ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ в сравнении с I ст. и II ст. соответственно).

Таким образом, ОРЗ у детей раннего возраста с тимомегалией в сравнении с общей популяцией характеризуется менее благоприятным течением. Последнее проявляется большей длительностью и тяжестью заболевания, частым развитием бактериальных осложнений и

бронхообструкции. Выявленные особенности наиболее характерны для детей с тимомегалией II–III степени.

Таким образом, метод ультразвукового исследования вилочковой железы у детей раннего возраста является высокоинформативным, экономически доступным способом получения изображения для оценки размеров, паренхимы, кровотока. Установлено, что изменения паренхимы вилочковой железы у детей раннего возраста сочетаются с перенесенными инфекционными заболеваниями, в большом проценте случаев встречаются при аллергических заболеваниях, патологии нервной системы.

ВЫВОДЫ

1. Совершенствована технология комплексной полипроекционной эхографии вилочковой железы путем применения высокоплотных серошкальных датчиков, 3Д технологий с выделением эхотомограмм.
2. Определены нормативные показатели вилочковой железы по отношению к массе тела у детей разных возрастных групп от 5 месяцев до 3 лет. Показано, что значения выше верхних пределов нормы соответствуют синдрому увеличенной вилочковой железы, ниже нижних границ нормы - гипоплазии.
3. Установлено, что у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями достоверно отмечается увеличение размеров вилочковой железы и изменения паренхимы тимуса более чем на 33%.
4. Метод ультразвукового исследования вилочковой железы у детей раннего возраста является высокоинформативным, экономически доступным способом получения изображения для оценки размеров, паренхимы по сравнению с рентгенографией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При эхографии вилочковой железы детям раннего возраста необходимо проводить исследование в двух проекциях каждой доли, подсчитывать объем железы, ее массу, с последующим соотношением к массе тела (расчетом тимического индекса).
2. Детям, у которых тимический индекс меньше нормы (гипоплазия тимуса), необходимо проведение углубленного обследования для исключения грубых патологических состояний врожденного характера со стороны других органов и систем.
3. При увеличении размеров вилочковой железы необходимо проведение динамического ультразвукового наблюдения с интервалом в 3 месяца.
4. В плановом порядке, при диспансеризации, детям раннего возраста с отклонениями в состоянии здоровья возможно проведение, как более точного, ультразвукового исследования вилочковой железы, исключив применение рентгенологического исследования.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Фазылов А.А., Шамансурова И.А. Современное состояние визуализации патологии вилочковой железы у детей раннего возраста //Педиатрия 1-2, Ташкент, 2015г. 125-127с.
2. Фазылов А.А., Шамансурова И.А. Ультразвуковое исследование тимуса у здоровых детей //VI Евразийский радиологический форум «Достижения и перспективы развития современной радиологии», Астана, 2015г. 284-288с.
3. Фазылов А.А., Шамансурова И.А. Изучение регионарных нормативов размеров вилочковой железы у детей раннего возраста // XVI Всероссийский научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «молодежь и медицинская наука в XXI веке», Киров, 2015г. 61-62с.
4. Фазылов А.А., Шамансурова И.А. Роль эхографического исследования для определения нормативов размеров вилочковой железы у детей раннего возраста //Молодой ученный, ТашПМ, Ташкент, 2015г.
5. Фазылов А.А., Шамансурова И.А. Определение регионарных нормативов размеров вилочковой железы у детей раннего возраста при помощи эхографии //Congress of imaging, USA, Caiphornia, 2015г. 97р.
6. Фазылов А.А., Шамансурова И.А. Состояние вилочковой железы у часто болеющих детей по данным ультразвукового исследования //“Достижения молодых ученых в педиатрической практике” Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции, Ташкент, 2017г. 265с.
7. Шамансурова И.А. Клинико-эхографические особенности тимуса у часто болеющих детей //Сборник тезисов конференции молодых ученых, Самарканд, Май, 2017г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения Президентов Республики Узбекистан

1. Встреча с участниками международной научно-практической конференции «Здоровое поколение – будущее нации», посвященной 20-летию образования фонда «Соғлом авлод учун» - Ташкент, 24.04.2013
2. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане. Выступление И.А.Каримова в 26.11.11г. во дворце Симпозиумов.
3. Постановление Президента Республики Узбекистан «О государственной программе «Год здорового ребенка» от 19 февраля 2014 г. № ПП-2133 « Об организационных мерах по разработке и реализации Государственной программы «Год здоровой матери и ребенка» от 9 февраля 2016 г. № ПП-2487.
4. Указ Президента Шавката Мирзиёева "О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан" от 7 февраля 2017 года и Государственной программе "Год диалога с народом и интересов человека".

Основная литература

5. Васильева А.Ю. Лучевая диагностика в педиатрии : национальное руководство. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 368 с.
6. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. СПб.: СОТИС, 1996. 271 с.
7. Иргашев А.Т., Фазылов А.А. "Ультразвуковое исследование вилочковой желез на приборах УзинтерСКАН", Ташкент, 1996, 14 с.
8. Кемилева З. Вилочковая железа: Пер. с болг.- М.: Медицина, 1984. 256 с.

Дополнительная литература

9. Аляви Ф. Л., Абдуллаходжаев М.С., Исаков Л.А. Сонография вилочковой железы при комплексном обследовании часто болеющих детей // Мед. радиология и радиационная безопасность.– 1995. – Т. 40. – № 3. – С. 41 - 44.
- 10.Аминова Г.Г. Морфологическая характеристика лимфоидной ткани у новорожденных детей // Морфология. – 2000. – т. 118. – № 6. – С. 53 - 56.
- 11.Арязмова В.В. Сравнительная характеристика течения поствакцинального периода у детей с различной патологией, привитых живой и инактивированной полиомиелитной вакциной // Материалы X международной конференции «Здоровье и образование XXI век» г Москва. - 2006 -с 38 – 39.
12. Арязмова В.В. Характеристика течения вакцинального процесса у детей с тимомегалией // Материалы II междисциплинарного конгресса «Ребенок, врач, лекарство» г Санкт-Петербург - 2007 — с 31
- 13.Арязмова В.В., Лопушанская НА, Киселева НМ Ближайшие и отдаленные результаты лечения препаратами тимуса у детей с различными заболеваниями // Детские инфекции. - 2005 - № 4 с 42 – 45
- 14.Артеменко К.А. Динамика развития и инволюции вилочковой железы у детей Белгородской области, проживающих в районах с различной экологической ситуацией: Дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2004. – 150 с.
- 15.Артеменко К.А. Ультразвуковое исследование вилочковой железы у детей, проживающих в Белгородской области // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 35 - 40.
- 16.Будаева Е.К. Эхографическая характеристика изменений вилочковой железы в норме и при патологических состояниях у новорожденных: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 155 с.
- 17.Ваганов и др. Особенности метаболизма у детей с синдромом увеличения вилочковой железы // Педиатрия. – 2000. – № 6. – С. 15 - 20.

- 18.Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Михеева И.Г. и др. Гормональные нарушения у детей с синдромом увеличения вилочковой железы и возможная их коррекция // Российский вест. перинатологии и педиатрии. – 2000. 45. – № 4.– С. 32.
- 19.Васильева Н.П., Гумеров А.А., Ишимов Ш.С., и др. К вопросу о возможности эхографии объемных образований средостения у детей // Сб. тез. Междунар. конф. по ультразвуковой диагностике. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 240.
- 20.Вербицкая А.И., Солохин Ю.А., Назарова Н.Ф. и др. Особенности эхографии вилочковой железы у детей в различные возрастные периоды // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 34 - 39.
- 21.Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденного // Вопр. охраны материнства и детства. - 1980. - № 4. - С. 38-43.
- 22.Гаращенко Т.И., Макарова З.С., Таточенко В.К. и др. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
- 23.Григорьева В.Н. Клинико-иммунологические показатели у детей раннего возраста при тимомегалии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Смоленск, 2002. – 20 с.
- 24.Дворяковский И.В., Астафьев А.Р., Марков В.А., Сугак А.В. Размеры вилочковой железы у детей до 1 года (по данным ультразвукового исследования) // Эхография. – 2000. – Том 1. – № 1. – С. 60 - 63.
- 25.Ерофеева Л.М. Морфология тимуса человека в детские возрастные периоды // Успехи современного естествознания. – 2003. – №8. – С. 93.
- 26.Ефимов М.С., Будаева Е.К. Эхографическая картина вилочковой железы в неонатальном периоде // Сб. тезисов 1 съезда врачей ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа РФ. 15-18 февраля 2005

- г. Москва. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – № 2. – 2005. – С. 166.
- 27.Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. Эпидемиология иммунодефицитных состояний у детей раннего возраста / С-Пб.: Медицинский информационно-аналитический центр. – 2004. – 30 с.
- 28.Иваненко А.И. Клинико-рентгенологические исследования вилочковой железы при некоторых патологических состояниях организма: Дис. . канд. мед наук. СПб. 1994. - 172 с.
- 29.Иванов О.В. Синдром тимико-надпочечниковой недостаточности и его коррекция в клинике и лечение шоковых состояний: Дис. . канд. мед наук. -М., 1999.- 172 с.
- 30.Исмаиль Насер Наваль Хасан Показатели уровня сывороточной тимической активности пуповинной крови новорождённых детей: Дис. . канд. мед наук.-М.,2003.- 16 с.
- 31.Киреев В.В., Жапаров А.К. УЗИ тимуса при ревматоидном артрите.// Терапевтический вестник Узбекистана. 2011. -№2-3.-С.156-157.
- 32.Косенкова Т.В. Течение вакцинального процесса и состояние иммунитета при реализации календаря профилактических прививок у детей: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Смоленск, 2000. – 477 с.
- 33.Кузнецов И.М., Пищик В.Г., Козак А.Р. и др. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний вилочковой железы // Сб. науч. работ, СП-б, 2001. – С. 115 - 116.
- 34.Кузьменко Л Г, Арзлмова В.В. Особенности синтеза противодифтерийных антител у детей с тимомегалией при иммунизации отечественной вакциной АКДС // Детские инфекции - 2004 - № 2 (7) - с 24 - 26
- 35.Кузьменко Л.Г. Тимомегалия и синдром Платтера // Лечащий врач. - 2006. - № 2. - С. 33-37.
- 36.Кузьменко Л.Г., Семенихина К.Н., Неижко Л.Ю. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 22 - 26.

37. Кулагина Н.Н. Оценка кровотока в тимических артериях у детей раннего возраста в норме и при увеличенном тимусе // *Материалы 1 съезда врачей ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа, Москва, 2005.* - Ультразвуковая и функциональная диагностика. - № 2. -2005.-С. 167 - 168.
38. Кулагина Н.Н., Пыков М.И., Фисенко В.А., Фисенко Ю.Ю. Значение ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии // *Ультразвуковая и функциональная диагностика* - № 4. - 2001. - С. 65 - 68.
39. Кулагина Н.Н., Пыков М.И., Фисенко Ю.Ю., Фисенко В.А. Возможности ультразвуковой диагностики патологии вилочковой железы у детей раннего возраста // *Материалы международ. конфер. по ультразвуковой диагностике, приуроченной к десятилетию кафедры ультразвуковой диагностики РМАПО МЗ РФ, 2002.* - Ультразвуковая и функциональная диагностика. - № 2. - 2002. - С. 248.
40. Лабунец И.В. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса // *Журнал Академии мед. наук України.* – 2000. 6. – № 4. – С. 783 - 791.
41. Лешкевич И.А., Кулагина Н.Н., Фисенко Ю.Ю., Фисенко В.А., Куликова Л.И., Пыков М.И. Роль ультразвукового исследования тимуса при решении вопросов вакцинации детей раннего возраста // *Материалы IX Съезда педиатров России, Москва, 2001.* - С. 351.
42. Макагон А.В., Леплина О.Ю., Пасман Н.М. и др. Онтогенетические особенности иммунитета плода во втором триместре беременности // *Бюллетень СО РАМН.* –2005. – т. 116. – № 2. – С. 42 - 46.
43. Матковская Т.В. Увеличение тимуса у детей. Томск: Изд-во Томского унта, 1991. - 151 с.
44. Петренко М.В. Состояние вилочковой железы у детей раннего возраста с внутриутробной инфекцией // *Вестник РГМУ.* – 2005. – № 3 (42). – С.133 - 134.

45. Прилуцкая В.А. Состояние факторов неспецифической резистентности у детей на фоне тимомегалии // Труды молодых ученых. – Минск, 2000. – С. 166 - 169.
46. Прилуцкая В.А. Функциональное состояние гипофизарно-тироидной системы у детей раннего возраста с синдромом тимомегалии // Сб. науч. работ. – Минск, 2001. – С. 256 - 260.
47. Пыков М.И., Фисенко В.А., Лешкевич И.А. Опыт работы по изучению эхографических данных паренхимы вилочковой железы у часто болеющих детей раннего возраста // Материалы X Съезда педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям», Москва, 2005. - С. 282.
48. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. - М. : МедиаСфера, 2002. - 312 с.
49. Ровда Ю.И., Силантьева И.В. Проблема лимфатизма в педиатрии // Мать и дитя в Кузбассе. - 2011. - № 1. - С. 3-8.
50. Романова Т.В., Белякова М.Ю., Пушкин С.Ю. и др. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией // Саратов. науч.-мед. журн. - 2009. - №2. - С. 234-237.
51. Свинаярева М.Г. Клинико-иммунологическая эффективность терапии рекомбинантным интерфероном – 2 новорожденных с синдромом увеличенной вилочковой железы: Дис. ... кан. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2014.- 165 с.
52. Силантьева И.В., Ровда Ю.И., Бадьина О.С., Хасанова И.Г. Сонометрические параметры вилочковой железы у здоровых и больных детей первых двух лет жизни // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т.27. - №1. – С. 103-106.
53. Сиротина О. Б. Клинико-ультразвуковая характеристика тимуса в норме и при тимомегалии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Хабаровск, 2000. -22 с.

54. Сиротина О.Б. Показатели эходенситометрии тимуса у детей раннего возраста // Матер. междунар. конф. по ультразвуковой диагностике, приуроченный к десятилетию кафедры ультразвуковой диагностики РМАПО МЗ РФ. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 261.
55. Смыслова З.В., Новые маркеры функциональной активности тимуса у детей: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 132 с.
56. Тертичный А.С. Клинико-морфологические изменения вилочковой железы у детей с врожденными пороками сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2000. – с. 7 - 21.
57. Улезко Е.А., Богданович Б.Б., Глецевич О.Е. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных / Под ред. Шанько Г.Г. – Москва - Минск: Аст-Харвест. – 2001. – 70 с.
58. Ультразвуковые методы исследования в неонатологии: Учеб. пособие / Под ред. Л.И. Ильенко, Е.А. Зубаревой, В.В. Митькова. – М.: РГМУ-РМАПО. – 2003. – 108 с.
59. Федорова М.Ю., Чемоданов В.В. Клинико-патогенетические варианты лимфатизма и изолированный синдром увеличения вилочковой железы у детей раннего возраста // Актуальные проблемы здоровья семьи: Сб. науч. трудов. – Иваново, 2000. – С. 307 - 313.
60. Фисенко Ю.Ю., Фисенко В.А., Лешкевич И.А. Эхография вилочковой железы у детей раннего возраста // Материалы 1 съезда врачей ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа РФ, Москва, 2005. - Ультразвуковая и функциональная диагностика. -№2.- 2005.-С. 168.
61. Хамдам А.М., Характеристика сердца и крупных сосудов у детей с увеличенной вилочковой железой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 20 с.
62. Хлыстова З.С. Калинина И.И., Шмелева С.П. Время появления эндокринной и лимфоцитопоэтической функции тимуса человека в

- эмбриогенезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 10. т. 130. – С. 453 - 457.
63. Юсупалиева Г.А. Ультразвуковая диагностика острых и осложненных пневмоний у детей: Автореф. дис. канд.мед.наук. – Т., 2009. – 22 с.
64. Яблонский П.К., Кузнецов И.М. и др. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний вилочковой железы // Сб. работ. – СП-б., 2001. – с. 220 - 222.
65. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клиничко-лабораторная оценка иммунитета у детей // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 36 - 38.
66. Alves ND, Sousa M. Images in pediatrics: the thymic sail sign and thymic wave sign. Eur J Pediatr. 2013;172:133.
67. Anderson G, Song Baik, Cowan J., Holland A., McCarthy N., Kyoko Nakamura et al. Mechanisms of Thymus Medulla. Development and Function. // Current Topics in Microbiology and Immunology. 2014. V. 373. P. 19–47. Published Online: 24 April 2013.
68. Anderson G., Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for Tcell development and repertoire selection // Trends Immunol. 2012. №33. P. 256-263.
69. Aspinall R., Andrew D, Thymus involution in agind // J. Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 20. – № 4. – P. 250 - 255.
70. Avarés BR, Pereira CMR, Neto SAA, Sakuma ETI. Normal findings on chest Xray of neonates. Radiol Bras. 2006;39:435–440.
71. Benn C., Jeppesen D.L. Hasselbalch H/ Thymus size and head circumference birth and the development of allergic diseases // Clin. and Exper. Allerg. – 2001. – Vol. 31. – P. 1862 - 1866.
72. Chen G., Yu K. U., Lin H.C. et al. Thymus size and its relacionchip to perinatal events // Act. Paediatr. – 2000. – Vol. 89. – № 8. – P. 975 - 978.
73. Chevalier P, Diagbouga S, Traore Y, Cassel-Beraud A-M, Van de Perre P. Thymic size and muscle mass of HIV-infected asymptomatic children from

- Burkina Faso. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:427–8. doi: 10.1097/00126334-200204010-00016.
74. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G. Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe acute malnutrition. *J Nutr Immunol.* 1994;3:27–39. doi: 10.1300/J053v03n01_04.
75. Collinson AC, Moore SE, Cole TJ, Prentice AM. Birth season and environmental influences on patterns of thymic growth in rural Gambian infants. *Acta Paediatr.* 2003;92:1014–20. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb02568.x.
76. Conwell L.S., Batch J.A. Aberrant cervical thymus mimicking a cervical mass // *J. Pediatr. Child Health.* – 2004. – Vol. 40. – P. – 579 - 580.
77. De Caluwe D., Ahmed M., Puri P. et al Cervical thymic cysts // *Pediatr. Surgery Int.* – 2002. – Vol. 18, № 5-6. – P. 477 - 479.
78. De Felice C, Vacca P, Presta G, Rosati E, Latini G. Small thymus at birth and neonatal outcome in very-low-birth-weight infants // *Eur. J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 162, № 3. – P. 204 - 206.
79. Di Naro E., Cromi A., Ghezzi F. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory syndrome // *Am. J. Obstet. and Gyn.* – 2006. – Vol. 194, № 1. – P. – 153 - 159.
80. Eriksen HB, Biering-Sørensen S, Lund N, Correia C, Rodrigues A, Andersen A, et al. Factors associated with thymic size at birth among low and normal birth-weight infants. *J. Pediatr.* 2014;165(4):713–21. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.051.
81. Eun N.L., Kyeong P.J., Lee J. Characterization of the expression of cytokeratins 5, 8 and 14 in mouse thymic epithelial cells during thymus regeneration following acute thymic involution // *Anatomy and Cell Biology.* 2011. Vol. 44(1). P.14-24.

82. Fitoz S., Atasoy C., Turkoz E. et al. Sonographic findings in ectopic cervical thymus in an infant // *J. Clin. Ultrasound.* – 2001. – Vol. 29, № 9. – P. 523 - 526.
83. Garly M-L, Trautner SL, Marx C, Danebod K, Nielsen J, Ravn H, et al. Thymus size at 6 months of age and subsequent child mortality. *J Pediatr.* 2008;153:683–8, 688–3. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.069.
84. Goldstein AJ, Oliva I, Honarpisheh H, Rubinowitz A. A tour of the thymus: a review of thymic lesions with radiologic and pathologic correlation. *Can Assoc Radiol J.* 2015;66:5–15
85. Grintzmann N., Hollerweger A., Macheiner P. Sonography of a soft masses of the neck // *J. Clin. Ultrasound.* – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 356-373.
86. Hammond D.A., Khoury N.J., Haddad M.C. Aberrant cervical thymus in an infant: an unusual cause of stridor // *Eur. Radiol.* – 2000. – Vol. 10. – P. 978 - 980.
87. Han B.K., Suh Y.L., Yoon H. K. Thymus ultrasound. I. Intrathymic anatomy in infants // *Pediatr. Radiol.* – 2001. 31. – P. 474 - 479.
88. Han B.K., Yoon H. K., Suh Y.L. Thymus ultrasound. II. Diagnosis of aberrant cervical thymus // *Pediatr. Radiol.* – 2001. 31. – P. 480 - 487.
89. I., Yoo M., Bland J.D. Thymic cyst: is a correct preoperative diagnosis possible? Report of a case and review of the literature // *Eur. J. Radiol.* – 2001. – Vol. 160. – P. 620 - 622.
90. Ileana P., Zubcova I., Medvedovic M. Regeneration of the adult thymus is preceded by the expansion of K5+K8 epithelial cell progenitors and by increased expression of Trp 63, cMyc and Tcf3 transcription factors in the thymic stroma // *International Immunology.* 2008. Vol. 19, Issue 11. P. 1249-1260
91. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, Yamada T, Shuke N, Okizaki A, Nagasawa K, Sugimori H, Aburano T. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology.* 2007;243:869–876.

92. Iskan A, Tarhan S. Sonographic measurements of the thymus in newborns: close association between thymus size and birth weight // *Eur. J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 159. – P. 223 - 226.
93. Jeppesen D.L., Hasselbalch H., Nielsen S.D. et al Thymic size in preterm neonates: a sonographic study // *Act. Paediatr.* – 2003. – Vol. 97, № 7. – P. 817 - 822.
94. Kumar A, Pandey M, Basu S, Shukla RC, Asthana RK. Thymic size correlates with cord blood zinc levels in low-birth-weight newborns. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1083–7. doi: 10.1007/s00431-014-2293-7.
95. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Gueux E, Kuryszko J, Rock E, Rayssiguier Y, et al. Accelerated thymus involution in magnesium-deficient rats is related to enhanced apoptosis and sensitivity to oxidative stress. *Br J Nutr.* 1999;81:405–11.
96. McEvig R., Chaoui R. Fetal thymic cyst: prenatal diagnosis // *J. Ultrasound Med.* – 2005. – Vol. 24. – P. 127 - 130
97. Midulla P.S., Dolgin S.E., Shlasko E. The thymus. *Pediatric surgical aspects // Chest Surg. Clin. N. Am.* – 2001. – Vol. 11, № 2. – P. 255 - 267.
98. Moore SE, Fulford AJ, Wagatsuma Y, Persson LÅ, Arifeen SE, Prentice AM. Thymus development and infant and child mortality in rural Bangladesh. *Int J Epidemiol.* 2014;43(1):216–23. doi:10.1093/ije/dyt232. Epub 2013 Dec 23.
99. Mugerwa JW. The lymphoreticular system in Kwashiorkor. *J Pathol.* 1971;105:105–9. doi: 10.1002/path.1711050204.
100. Nassar MF, Younis NT, Tohamy AG, Dalam DM, El Badawy MA. T-lymphocyte subsets and thymic size in malnourished infants in Egypt: a hospital-based study. *East Mediterr Health J.* 2007;13:1031–42.
101. Newman B. Ultrasound body applications in children. *Pediatr Radiol.* 2011;41 Suppl 2:555–561.
102. Prentice A.M., Collinson A.c. Does breastfeeding increase thymus size? // *Act. Pediatr.* – 2000. – Vol. 89. – P. 8 - 11.

103. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The Immune System in Children with Malnutrition—A Systematic Review. *PLoS One*. 2014;9:e105017. doi: 10.1371/journal.pone.0105017.
104. Samir S., Lai S.Y., Ruchelli E. Retropharyngeal aberrant thymus // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108, – № 5. – P. 94.
105. Savino W, Dardenne M, Velloso LA, Dayse Silva-Barbosa S. The thymus is a common target in malnutrition and infection. *Br J Nutr*. 2007;98:S11–6. doi: 10.1017/S0007114507832880.
106. Shevach E. M. Mechanisms of Foxp3+ T-regulatory cellmediated suppression // *Immuniti*. 2009. Vol 30. P. 636- 645.
107. Toma P., Rossi U.G. Pediatric ultrasound: Part 2. Other applications // *Eur. J. Radiol*. – 2001. – Vol. 11. – P. 2366 - 2398.
108. Varas A., Jimenez E., Sacedon R. et al Analysis of human neonatal thymus: evidence for transient thymic involution // *J. Immunol*. – 2000. – Vol. 164. – P. 6260 - 6267.
109. Yakeler E., Tambag A.,Tunaci A. et al Analysis of the thymus in 151 healthy infants from 0 to 2 years of age // *J. Ultrasound Med*. – 2004. – Vol. 23. – № 10. – P. 1321 - 1326.
110. Yang Z. Z. Ansell S. M. The role of Treg cells in the cancer immunological response // *Am. J. Immunol*. 2009. Vol. 5–1. P 17-28.
111. Zalel Y., Gamzu R., Mashiach S. et al. The development of the fetal thymus: an utero sonographic evaluation. // *Prenatal. Diagnos*. – 2002. – Vol. 22. – № 9. – P. 839 - 840.