

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.438-007.62:[616.2: 616.9-022-036.11: 616.9: 579.845]-036.1-053.3

ЛАСТОВКА
Инна Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ
РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
И МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА С ТИМОМЕГАЛИЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2013

Работа выполнена в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Научные руководители:

Матвеев Владимир Аркадьевич,
доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Улезко Елена Альбертовна,
доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по педиатрии ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Официальные оппоненты:

Жаворонок Сергей Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор, первый проректор УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Сачек Марина Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения»

Оппонирующая организация: УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 20 июня 2013 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, аудитория № 10. E-mail: alinadronina@mail.ru, телефон: +375 17 272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» мая 2013 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А.М. Дронина

SUMMARY

Lastauka Inna Mikalaeuna

Clinical course of acute respiratory infections and meningococcal disease in infants with thymomegaly

Key words: meningococcal disease, acute respiratory infections, thymomegaly, children of early age.

Purpose of research: to develop a method for prognosis a course of acute respiratory infections and meningococcal disease in children of early age based on evaluation and assessment of thymomegaly.

Object of research: first 3-years old children with acute respiratory infections and meningococcal disease, healthy children, autopsy specimens.

Methods of research: clinical, bacteriological, radiological, ultrasonic, morphological, morphometric, TUNEL and statistical methods of research.

Results of the research and their novelty: thymic index centile scores have been estimated in children of early age. They were calculated based on the linear sizes of thymus evaluated with US scanning. It allows standardize evaluation of thymus volume in children of early age, including the grade of thymomegaly. Thymomegaly has been estimated as a risk factor for severe and complicated course of acute respiratory infections and fulminant meningococcal disease in children of early age. Prognostic score for early diagnostics and estimation a group of children of early age with high risk of fulminant course of meningococcal disease has been worked out based on clinical signs, laboratory data and grade of thymomegaly. The structural changes in the hyperplastic thymus are not only morphological, but also functional defects of the thymus in children of early age especially with thymomegaly II–III degree.

Recommendation for use: prognosis of complicated course of acute respiratory infections and meningococcal disease in children of early age.

Area of application: infectious diseases, pediatrics.

Подписано в печать 08.05.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,31. Тираж 60 экз. Заказ 270.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ВВЕДЕНИЕ

Среди инфекционных заболеваний особое место у детей раннего возраста занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и менингококковая инфекция (МИ). Первые являются наиболее частой причиной для обращения к педиатру и госпитализации детей в стационар [Белякова В.Д., 2001; Williams H., 2006]. Далеко не всегда течение ОРВИ благоприятно, зачастую оно сопровождается различными осложнениями, а в крайне тяжелых случаях может закончиться летальным исходом. Прогнозирование течения ОРВИ у детей раннего возраста представляет значительные сложности. Чаще всего с этой целью используют иммунологические показатели, характеризующие полноценность функционирования иммунной системы ребенка [Сукало А.В., 2003; Ярцев М.Н., 2005; Беляева Л.М., 2010]. Однако, выявление имеющихся иммунных нарушений сложно в связи с инвазивностью методик и возможностью обследования ребенка только уже после начала ОРВИ.

Серьезную проблему здравоохранения представляет МИ. Особенно тяжело протекает её молниеносная форма – болезнь с чрезвычайно быстрой прогрессией, которая чаще встречается у детей первых двух лет жизни и имеет летальность до 80–100% [Жаворонок С.В., 2003; Матвеев В.А., 2007; Астапов А.А., 2010; Карпов И.А., 2010]. Раннее прогнозирование развития данной формы заболевания у детей раннего возраста чрезвычайно актуально.

Одним из способов решения проблемы раннего прогноза течения значимой инфекционной патологии у детей раннего возраста могло бы стать определение размеров тимуса. Существует ряд свидетельств связи тимомегалии с нарушениями деятельности иммунной системы. Так, Ивановская Т.Е. и соавт. (1986 г.) прямо считают тимомегалию признаком врожденного неклассифицированного иммунодефицита. Установлено, что у пациентов первых 3 лет жизни с тимомегалией существенно нарастает частота повторных острых бронхолегочных заболеваний [Сукало А.В., Прилуцкая В.А., 2001]. В то же время подобный подход затруднен в связи с отсутствием безопасных и надежных методов оценки размеров вилочковой железы в целевой группе больных.

Введение стандартизированной оценки размеров тимуса на основании УЗИ, детальное изучение особенностей течения на фоне тимомегалии особо значимых для детей раннего возраста инфекционных процессов, исследование морфологических изменений вилочковой железы при ее гиперплазии и явились направлениями настоящего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными темами. Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и детских инфекций ГУО «БелМАПО» и на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Тема диссертации соответствует приоритетным

направлениям п. 4.2 Постановления Совета Министров Республики Беларусь № 585 от 19 апреля 2010 г. Работа выполнена в рамках инициативной темы, утверждённой в ГУ «БелИСА», «Особенности течения инфекционных процессов у детей раннего возраста с тимомегалией», зарегистрированной в Государственном реестре НИОК(Т)Р, № государственной регистрации 20110642. Сроки выполнения работы: 01.04.2011–31.03.2012 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать метод прогнозирования течения ОРВИ и менингококковой инфекции на основе выявления и оценки степени тимомегалии у детей раннего возраста.

Задачи исследования:

1. Усовершенствовать и стандартизировать методику оценки размеров вилочковой железы у детей раннего возраста на основе объективного и безопасного метода УЗИ.
2. Выявить клинические особенности течения ОРВИ у детей раннего возраста с тимомегалией различной степени выраженности.
3. Установить характер течения МИ у детей раннего возраста на фоне тимомегалии, разработать прогностическую таблицу развития молниеносной формы МИ с учетом наличия тимомегалии.
4. Выявить морфологические особенности тимуса при тимомегалии, уровень апоптоза основных клеточных компонентов вилочковой железы у детей раннего возраста с тимомегалией.

Объект исследования: клинически здоровые дети, пациенты с ОРВИ и МИ в возрасте до 3 лет, секционный материал.

Предмет исследования: клинические особенности МИ, ОРВИ у детей раннего возраста с тимомегалией, морфология тимуса при тимомегалии.

Положения, выносимые на защиту:

1. На основании расчета величины тимического индекса, вычисленного с учетом линейных характеристик тимуса при однократном УЗИ, для детей раннего возраста разработана центильная таблица, обеспечивающая стандартизированную оценку размеров вилочковой железы, в том числе установление степени имеющейся тимомегалии. Предлагаемый способ по информативности и безопасности имеет преимущество перед применявшейся ранее рентгенографией органов грудной клетки.
2. ОРВИ 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.

3. Особенностью течения МИ у детей первых 3 лет жизни с тимомегалией является большая частота летальных исходов, что обусловлено увеличением встречаемости в данной группе молниеносной формы заболевания. Тимомегалия является наиболее значимым из всех известных прогностических факторов возникновения указанного варианта течения инфекции. Все выявленные особенности наиболее отчетливы в случае значительного (II–III ст.) увеличения вилочковой железы.

4. Для тимомегалии у детей раннего возраста характерны существенные морфологические изменения, касающиеся соотношения ее основных структурных элементов и клеточного состава. Кроме того, при указанном состоянии отмечается усиленный апоптоз ретикуло-эпителиальных клеток и тимоцитов в корковом и мозговом веществе тимуса. Увеличение соотношения тимоцитов и ретикуло-эпителиальных клеток, усугубляющееся преимущественным апоптозом последних, свидетельствует о наличии при выраженных степенях тимомегалии не только структурных, но и функциональных дефектов вилочковой железы.

Личный вклад соискателя. Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и детских инфекций ГУО «БелМАПО», обучение УЗИ тимуса и набор материала осуществлялся на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Все основные научные результаты диссертационной работы получены соискателем лично. И.Н. Ластовка обучилась под руководством д-ра мед. наук, доцента, заместителя директора по педиатрии Е.А. Улезко на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» методике УЗИ тимуса, в дальнейшем (90%) проводила УЗИ тимуса под контролем специалистов отделений УЗИ у детей раннего возраста, что отражено в публикациях [1, 2, 9, 10, 17]. И.Н. Ластовка выполняла клиническое наблюдение пациентов с ОРВИ, МИ на базе УЗ «ГДИКБ», участвовала в проведении лечебных мероприятий и выборе дополнительных лабораторных методов исследования (95%), что отражено в публикациях [3–6, 11–15, 17]. Имеется 5 актов внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение. Полученные результаты исследования включены в тематические лекции и практические занятия на кафедре инфекционных болезней и детских инфекций ГУО «БелМАПО», УО «ВГМУ». Проведение морфологического исследования препаратов тимуса и TUNEL-метод определения апоптоза в препаратах вилочковой железы выполнен И.Н. Ластовка (70%) на базе научно-исследовательской лаборатории ГУО «БелМАПО» совместно с канд. биол. наук, ведущим научным сотрудником, заведующей патоморфологической группой Т.Э. Владимирской, научным сотрудником патоморфологической группы С.Г. Криворот, младшим научным сотрудником О.П. Шорец [7, 8, 16]. Оформление диссертационной работы, анализ научных данных и обобщение полученных результатов, формирование компьютерной базы данных, их статистическая обработка, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены соискателем лично.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследования и основные положения диссертации представлены в виде докладов, доложены и обсуждены на VII международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 1–2 ноября 2007 г.), Евро-Азиатском конгрессе по инфекционным болезням (Витебск, 4–6 июня 2008 г.), 62-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Витебск, 22–23 апреля 2010 г.), IX конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 8–10 декабря 2010 г.), втором съезде патологоанатомов Республики Беларусь «Современные инфекции» (Гомель, 26–27 мая 2011 г.).

Опубликованность результатов. По теме диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ: статьи в рецензируемых ВАК изданиях – 8, материалы конференций, конгрессов, съездов – 8. Общий объем опубликованных материалов – 4,8 авторских листа, из них автору принадлежит 3,3 авторских листа. Из опубликованных материалов в рецензируемых журналах – 3,0 авторских листа; 1,8 авторских листа в материалах конференций и съездов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из 5 глав, заключения, библиографического списка, приложения. Полный объем диссертации 112 страниц машинописи без приложений. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками, объем таблиц составляет 14 страниц, объем рисунков – 8 страниц. Библиографический список включает 208 использованных источников, включая 126 русскоязычных, 82 иностранных, 17 публикаций соискателя.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клинический метод исследования. Объектом исследования явились 459 детей первых 3 лет жизни. В группу для определения нормальных размеров вилочковой железы при УЗИ вошли 206 здоровых детей раннего возраста, в том числе 31 новорожденный. Исследования проводили в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» с февраля по май 2007 г. и УЗ «8-я городская детская поликлиника» г. Минска в период с октября 2007 по июнь 2008 г. Особенности течения ОРВИ изучали у 135 детей, находившихся на лечении в УЗ «ГДИКБ» в период с сентября 2009 г. по март 2011 г. Пациентов с МИ (44 ребенка) наблюдали в отделении анестезиологии и реанимации (заведующий отделением – Очеретний М.Д.) УЗ «ГДИКБ» в период с октября 2008 г. по февраль 2011 г. В ходе наблюдения за пациентами проводили сбор анамнеза, регулярные объективные осмотры, необходимые лабораторные и инструментальные исследования. Ретроспективно был проведен анализ историй болезни 74 детей раннего возраста, умерших от МИ в период с 2004 по 2010 гг. в различных стационарах Республики Беларусь.

УЗИ вилочковой железы. УЗИ тимуса выполняли на аппарате HDI 4000 (Philips, Германия) и Sonoline SL-400 (Siemens, Германия) с использованием, в первом случае, линейного датчика с частотой 7,5–12 МГц, во втором – линейного датчика с частотой 7,5 МГц.

Морфологическое исследование тимуса у детей раннего возраста с тимомегалией. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3,5–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Каждый исследуемый образец подвергался обзорной микроскопии на увеличении $\times 50$, $\times 100$, при которой оценивался характер строения долек тимуса. При исследовании гистологических препаратов тимуса (по 5 долек в каждом наблюдении) на увеличении $\times 50$ определяли площадь коркового ($S_{\text{КВ}}$) и мозгового вещества ($S_{\text{МВ}}$), соотношение $S_{\text{МВ}}/S_{\text{КВ}}$, площадь дольки ($S_{\text{Д}}$), площадь ($S_{\text{ТГ}}$) и диаметр ($d_{\text{ТГ}}$) телец Гассалья (ТГ). На увеличении $\times 1000$ с помощью программы Bioscan (Copyright©1997-2002 by IТLAB) подсчитывали общее число тимоцитов (Тим), ретикуло-эпителиальных клеток (РЭК), определяли соотношение Тим/РЭК. В образце исследовали не менее 3 долек: по 5 полей зрения в корковом и мозговом веществе вилочковой железы.

Определение уровня апоптоза основных клеточных элементов вилочковой железы у детей раннего возраста с тимомегалией методом TUNEL. Срезы ткани тимуса готовили так же, как и при стандартном морфологическом исследовании. Уровень апоптоза определяли методом TUNEL (TdT-mediated dUTR-biotin nick end-labeling), применяя коммерческий набор TACS•XL®-Blue Label in Situ Apoptosis Detection Kit (Trevigen, США), специально разработанный для работы на парафиновых срезах. Подсчет клеток проводили в световом микроскопе на увеличении $\times 50$, $\times 100$ – для оценки общей картины, $\times 1000$ – для детального морфологического анализа. В каждом образце исследовали не менее 3 долек: по 5 полей зрения в корковом и мозговом веществе вилочковой железы.

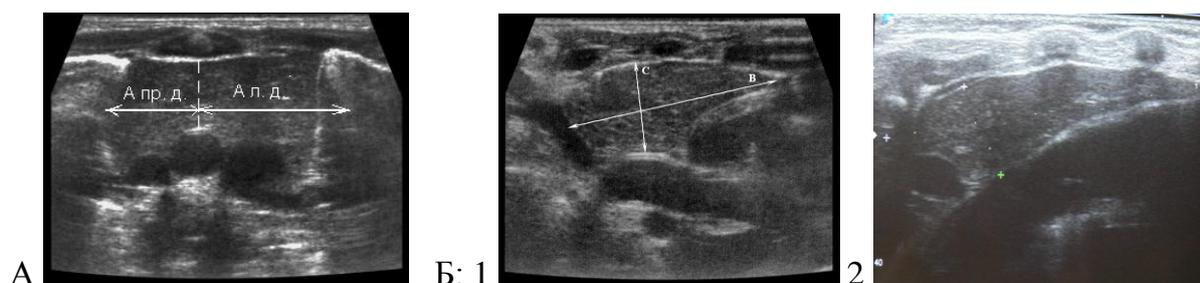
Другие методы исследования. В ходе проведения исследования применяли также рентгенографию органов грудной клетки, бактериологическое исследование для верификации диагноза МИ, реакцию прямой иммунофлюоресценции для этиологической расшифровки ОРВИ (УЗ «ГДИКБ»), компьютерную томографию органов грудной клетки (отделение лучевой диагностики ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»).

Статистическая обработка данных. Использовали непараметрические методы статистического анализа. Определялись показатели описательной статистики, сравнительный статистический анализ (тест Манна–Уитни, хи-квадрат, метод углового преобразования Фишера), анализ фактора (логистическая регрессия, индекс риска). Статистическая обработка данных осуществлена с применением прикладного программного пакета «Statistica 6,0» (Stat. Soft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка размеров вилочковой железы у детей раннего возраста методом ультразвукового исследования и разработка центильных таблиц

УЗИ у здоровых детей раннего возраста проводили согласно разработанной нами и утвержденной МЗ РБ инструкции по применению [17]. При этом тимус удалось визуализировать у всех обследованных (рисунок 1). Существенных технических сложностей или осложнений в ходе использования метода не отмечено.



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

Рисунок 1 – Эхограмма нормального тимуса

Во время УЗИ вилочковой железы измеряли основные линейные размеры каждой из долей доли тимуса. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Линейные размеры вилочковой железы, полученные при УЗИ тимуса у детей раннего возраста

Возраст детей, мес.	Левая доля тимуса			Правая доля тимуса			Уровень значимости
	1) ширина (см)	2) длина (см)	3) толщина (см)	4) ширина (см)	5) длина (см)	6) толщина (см)	
	M±m (95% CI)			M±m (95% CI)			
а) Новорожденные (n=31)	1,7±0,05 1,6–1,8	3,8±0,09 3,6–4,0	1,5±0,05 1,4–1,6	1,5±0,04 1,4–1,6	3,7±0,09 3,5–3,9	1,4±0,04 1,3–1,5	p ₁₋₄ <0,01
б) 1–3 (n=40)	2,2±0,06 2,1–2,3	4,5±0,09 4,4–4,7	2,1±0,06 1,9–2,2	1,9±0,05 1,8–1,9	4,0±0,11 4,8–4,3	2,0±0,07 1,9–2,2	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
в) 4–6 (n=40)	2,2±0,07 2,1–2,3	4,5±0,09 4,3–4,7	2,0±0,07 1,9–2,1	1,8±0,05 1,7–1,9	4,0±0,09 3,8–4,2	1,9±0,07 1,8–2,0	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,01
г) 7–12 (n=55)	2,5±0,06 2,3–2,6	4,6±0,08 4,4–4,7	1,9±0,07 1,8–2,1	2,06±0,07 1,9–2,2	4,01±0,1 3,82–4,21	1,8±0,06 1,7–2,0	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₅ <0,01
д) 13 мес. – 3 года (n=40)	2,2±0,05 2,1–2,3	4,3±0,1 4,1–4,6	1,6±0,04 1,6–1,8	1,9±0,05 1,8–1,9	3,9±0,1 3,7–4,1	1,6±0,06 1,5–1,7	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,01
Уровень значимости	p _{а-б} <0,001 p _{а-в} <0,001 p _{а-г} <0,001 p _{а-д} <0,001 p _{б-г} <0,01 p _{в-г} <0,01 p _{г-д} <0,05	p _{а-б} <0,001 p _{а-в} <0,001 p _{а-г} <0,001 p _{а-д} <0,001	p _{а-б} <0,001 p _{а-в} <0,001 p _{а-г} <0,001 p _{а-д} <0,01 p _{б-д} <0,001 p _{в-д} <0,001 p _{г-д} <0,05	p _{а-б} <0,001 p _{а-в} <0,001 p _{а-г} <0,001 p _{а-д} <0,001 p _{б-г} <0,05 p _{в-г} <0,01 p _{г-д} <0,05	–	p _{а-б} <0,001 p _{а-в} <0,001 p _{а-г} <0,001 p _{а-д} <0,01 p _{б-д} <0,001 p _{в-д} <0,001 p _{г-д} <0,05	

Как видно из таблицы 1, тимус – несимметричный орган со значительными колебаниями отдельных линейных размеров, при этом левая доля обычно больше правой ($p < 0,01-0,001$ для ширины и длины).

Далее в качестве основного показателя, характеризующего размеры тимуса, нами был выбран тимический индекс (ТИ), нивелирующий влияние на получаемые результаты различий в массе тела обследуемых детей [Кузьменко Л.Г., 2002]. ТИ – отношение массы вилочковой железы (Мвж) к массе тела ребенка (Мтр), выраженное в процентах: $ТИ = Мвж/Мтр \times 100\%$.

При этом масса тимуса рассчитывается на основании данных УЗИ и следующих выведенных эмпирическим путем формул [Кузьменко Л.Г., 2002]:

$$M_{\text{доли}} = A \times B \times C \times 0,704; \quad M_{\text{вж}} = M_{\text{левой доли}} + M_{\text{правой доли}},$$

где А – ширина доли (см); В – длина доли (см); С – толщина доли (см); 0,704 – коэффициент пересчета линейных размеров на массу.

Для удобства оценки показателей ТИ на практике полученные результаты были распределены по центильным интервалам (таблица 2).

Таблица 2 – Центильное распределение тимического индекса у детей раннего возраста по данным УЗИ

Возраст детей, мес.	Тимический индекс, %	Тимический индекс (центили, %)						
		3	10	25	50	75	90	97
Новорожденные (n=31)	0,18–0,66 (0,35±0,02)	0,18	0,19	0,26	0,35	0,42	0,51	0,66
1–3 (n=40)	0,24–0,73 (0,49±0,02)	0,26	0,34	0,38	0,49	0,58	0,67	0,72
4–6 (n=40)	0,13–0,58 (0,32±0,02)	0,14	0,21	0,24	0,31	0,39	0,49	0,57
7–12 (n=55)	0,13–0,57 (0,27±0,01)	0,14	0,17	0,21	0,26	0,31	0,40	0,53
3 мес. – 3 года (n=40)	0,08–0,37 (0,20±0,01)	0,08	0,10	0,14	0,19	0,25	0,32	0,36

Далее была введена следующая градация полученных результатов по степеням (ст.), соответствующая принятой для центильных таблиц:

- <25–3 центиль – тимус меньше возрастной нормы;
- 25–75 центиль – тимус в пределах возрастной нормы;
- >75–90 центиль – значение выше среднего (тимомегалия I ст.);
- >90–97 центиль – значение высокое (тимомегалия II ст.);
- >97 центиль – значение очень высокое (тимомегалия III ст.).

Использование разработанной центильной таблицы для оценки частоты тимомегалии у обследованных здоровых детей показало, что указанный синдром встречается примерно у четверти (25,8%) пациентов раннего возраста. 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 [Сукало А.В., Прилуцкая В.А., 2001], что подтверждает объективность предлагаемой системы оценки.

Точность получаемых результатов, кроме того, была проверена у 32 детей раннего возраста с ОРВИ, у которых при УЗИ была установлена тимомегалия II–III ст. В то же время 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. Проведенная после получения информированного согласия родителей КТ подтвердила наличие тимомегалии у всех 32 (100%) включенных в данный раздел исследования детей. Это свидетельствует о том, что УЗИ является более чувствительным методом определения размеров тимуса по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки.

Таким образом, предложена объективная и безопасная система диагностики тимомегалии у детей раннего возраста на основании УЗИ, что явилось основой для осуществления дальнейших разделов работы.

Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций и менингококковой инфекции у детей раннего возраста с тимомегалией

Особенности течения ОРВИ у детей раннего возраста с тимомегалией.

Для решения поставленной задачи были сформированы две группы. В опытную вошли 95 пациентов с ОРВИ в возрасте от 1 мес. до 3 лет, имевших по данным УЗИ тимомегалию, при этом у 32 обследованных была выявлена тимомегалия I (33,7%), у 31 – II (32,6%) и у 32 – III ст. (33,7%). Контрольную составили 40 детей с ОРВИ аналогичного возраста, проходивших лечение в тот же период и имевших по данным нормативной центильной таблицы значения ТИ в пределах 25–75 центиля. По этиологии ОРВИ сравниваемые группы существенно не различались ($p > 0,05$). Основные характеристики заболевания у пациентов с различными размерами вилочковой железы представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у детей с тимомегалией, особенно II и III ст., ОРВИ 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 ($p < 0,04–0,001$). Несмотря на подобное течение у 24,2% 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. ($p < 0,04$ и $p < 0,01$ в сравнении с I ст. и II ст. соответственно).

Таблица 3 – Клиническая характеристика ОРВИ у детей раннего возраста с тимомегалией

Анализируемые параметры	Обследованные					Уровень значимости
	1. Контрольная группа (n=40)	Дети с тимомегалией				
		2. Всего (n=95)	3. I ст. (n=32)	4. II ст. (n=31)	5. III ст. (n=32)	
Количество койко-дней Me (P25–P75)	7 (5–8)	9 (6–13)	7 (4,5–10,5)	10 (8–14)	10 (7–13,5)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₃₋₄ <0,01 p ₃₋₅ <0,01
Длительность катарального синдрома (сут.) Me (P25–P75)	8 (6–9,5)	12 (9–16)	9 (7–13)	13 (10–17)	15 (10,5–20)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₃₋₄ <0,01 p ₃₋₅ <0,001
Длительность температурной реакции (сут.) Me (P25–P75)	2 (0,5–3)	2 (1–3)	2 (1–3,5)	2 (1–3)	1,5 (0–3)	p>0,05
Отсутствие лихорадки в течение болезни	4 (10%)	23 (24,2%)	3 (9,4%)	6 (19,4%)	14 (43,8%)	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₅ <0,01 p ₃₋₅ <0,01 p ₄₋₅ <0,04
Синдром интоксикации средней и тяжелой степени	20 (50%)	77 (81,1%)	22 (68,8%)	27 (87,1%)	28 (87,5%)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,001
Частота бронхообструктивного синдрома	14 (35%)	53 (55,8%)	15 (46,9%)	18 (58,1%)	20 (62,5%)	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₅ <0,03
Частота бактериальных осложнений	3 (7,5%)	28 (29,5%)	5 (15,6%)	10 (32,3%)	13 (40,6%)	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₄ <0,01 p ₁₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,04

Особенности течения менингококковой инфекции у детей раннего возраста с тимомегалией. При изучении особенностей течения генерализованной МИ на фоне тимомегалии нами в качестве основной была выбрана «твердая точка» – исход заболевания, поскольку все прочие параметры чрезвычайно подвержены влиянию антибактериальной и патогенетической терапии, отличающейся при изучаемом процессе высокой эффективностью.

Среди обследованных прижизненно 44 детей с МИ было 19 (43%) девочек и 25 (57%) мальчиков, у 42 (95,5%) заболевание закончилось выздоровлением, 2 (4,5%) пациента умерло. Менингококковый менингит был диагностирован у 2 (4%), смешанная форма МИ – у 14 (32%), «чистая» менингококкемия – у 28 (64%) пациентов. Бактериологически диагноз в данной группе удалось подтвердить у 20 (45,6%) обследованных: *N. meningitidis* группы В – у 17 (38,6%), *N. meningitidis* группы С – у 2 (4,5%), *N. meningitidis* нетипируемая – у 1 (2,3%)

ребенка. Размеры вилочковой железы у всех пациентов оценивали методом УЗИ на основе центильной таблицы по стандартизированной нами методике [17].

Кроме того, ретроспективно был проведен анализ историй болезни 74 детей раннего возраста, умерших от МИ. В данную группу вошли 34 (46%) девочки и 40 (54%) мальчиков. Смешанная форма МИ была диагностирована у 9 (12,2%), «чистая» менингококкемия – у 65 (87,8%) пациентов. Бактериологическое подтверждение этиологии заболевания имелось у 24 (32,4%) обследованных: *N. meningitidis* группы А – у 1 (1,4%), *N. meningitidis* группы В – у 13 (17,6%), *N. meningitidis* группы С – у 3 (4,1%), *N. meningitidis* нетипируемая – у 6 (8,1%), *N. meningitidis* полиагглютинабельная – у 1 (1,4%) ребенка. Еще у 26 (35,1%) умерших бактериоскопическим методом в крови и ликворе был обнаружен Грам(-) диплококк. ТИ в данной группе рассчитывали на основе фактических данных о массе тимуса, полученных во время вскрытия.

Значения ТИ у пациентов с различными формами и исходами заболевания представлены в таблице 4. При этом дополнительно выделяли молниеносную МИ, критериями которой были: «чистая» менингококкемия, наличие инфекционно-токсического шока, кровоизлияния в надпочечники, летальный исход в первые 12–36 часов от начала болезни [Покровский В.И., 1976; Herf С., 1998; van Deuren M., 2000].

Таблица 4 – Частота и выраженность тимомегалии у детей раннего возраста с различными исходами и формами менингококковой инфекции

Группы обследованных	Частота тимомегалии у детей раннего возраста с различными исходами и формами МИ				ТИ, % Me (P25–P75)	Уровень значимости
	а) ≤ N*	> N				
		б) I ст. ТМ	в) II–III ст. ТМ**	г) всего ТМ		
1. Выздоровевшие от генерализованных форм МИ (n=42)	41 (98%)	–	1 (2%)	1 (2%)	0,25 (0,17–0,31)	$p_{a-b} < 0,001$ $p_{a-в} < 0,001$ $p_{a-г} < 0,001$
2. Умершие от молниеносной МИ (n=66)	12 (18,2%)	8 (14,8%)	46 (85,2%)	54 (81,8%)	0,46 (0,32–0,57)	$p_{a-b} < 0,001$ $p_{a-г} < 0,001$ $p_{б-в} < 0,001$
3. Умершие от других генерализ. форм МИ (n=10)	9 (90%)	1 (10%)	–	1 (10%)	0,26 (0,21–0,32)	$p_{a-b} < 0,001$ $p_{a-в} < 0,001$ $p_{a-г} < 0,01$
4. Умершие от МИ всего (n=76)	21 (27,6%)	9 (16,4%)	46 (83,6%)	55 (72,4%)	0,43 (0,27–0,57)	$p_{a-b} < 0,001$ $p_{a-г} < 0,001$ $p_{б-в} < 0,001$
Уровень значимости	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	–	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	

Примечание – * N – норма, ** ТМ – тимомегалия.

Как видно из таблицы 4, у детей, выздоровевших от генерализованных форм МИ, размеры тимуса чаще не превышали норму ($p < 0,001$). В то же время для умерших от МИ пациентов характерна была не просто тимомегалия ($p < 0,001$), а значительные степени увеличения вилочковой железы: II–III ст. ($p < 0,001$ в сравнении с тимомегалией I ст.). Это прослеживалось только за счет молниеносной МИ, тогда как у умерших при других вариантах течения процесса тимус чаще имел обычные размеры ($p < 0,001$).

Учитывая выявленную связь между тимомегалией значительной выраженности и развитием молниеносной формы МИ, нами также была изучена сравнительная ценность данного и других известных прогностических критериев развития указанного неблагоприятного варианта заболевания. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Значения индексов риска различных прогностических критериев развития молниеносной менингококковой инфекции у детей раннего возраста

Признак	Дети с молниеносной МИ (%), n=66	Дети с другими генерализованными формами МИ (%), n=52	Индекс риска CI 95%
Тимомегалия I ст.	12,1	1,9	7,0 (0,8–58,2)
Тимомегалия II–III ст.	69,7	1,9	117,3 (15,1–908,0)
Тимомегалия (всего)	81,8	3,8	112,5 (24,0–527,7)
Избыточная масса тела (>75 центиля)	69,7	38,5	3,7 (1,7–7,9)
Мужской пол	56,1	53,8	1,09 (0,5–2,3)
Возраст, мес.	до 24	89,4	1,07 (0,4–2,9)
	1–6	29	0,9 (0,4–1,9)
	7–12	34,6	1,7 (0,5–5,7)
	13–18	16,7	0,6 (0,1–5,2)
	19–24	9,1	0,2 (0,03–1,9)
	>24	10,6	0,7 (0,1–6,3)
Появление сыпи ранее 12 часов после начала заболевания	86,4	38,5	10,1 (4,1–24,9)
Лейкопения	47,1	10,2	7,0 (2,3–21,9)
Лейкоцитоз	20,5	59,2	0,2 (0,1–0,5)
Тромбоцитопения	75,9	6,3	60,0 (13,8–261,5)
Наличие признаков инфекционно-токсического шока	93,9	23,1	51,7 (15,6–171,4)

Как видно из таблицы 5, по уровню значимости индекса риска возникновения молниеносной МИ самым существенным признаком оказалась тимомегалия II–III ст.

На основе полученных данных нами была разработана прогностическая таблица развития молниеносной МИ у детей раннего возраста (таблица 6).

Использование представленных в таблице 6 диагностических коэффициентов позволяет оценить риск развития молниеносной формы заболевания у де-

тей с генерализованной МИ на основании легко определяемых параметров, важнейшим из которых является диагностика тимомегалии методом УЗИ.

Таблица 6 – Сравнительная диагностическая ценность факторов риска развития молниеносной менингококковой инфекции у детей раннего возраста

Факторы риска	Диагностический коэффициент
1. Тимомегалия II–III ст.	17
2. Избыточная масса тела	2
3. Возраст 7–12 мес.	1,5
4. Мужской пол	1
5. Появление сыпи ранее 12 часов после начала заболевания	6
6. Лейкопения	4
7. Лейкоцитоз	0,5
8. Тромбоцитопения	13
9. Наличие признаков инфекционно-токсического шока	10
Индекс принятия решения*	27

Примечание – * Индекс принятия решения рассчитан с вероятностью ошибки $p < 0,05$.

Морфологические особенности вилочковой железы у детей раннего возраста с тимомегалией. При осуществлении данного раздела работы было изучено 10 тимусов с гиперплазией II–III ст.: средняя масса $46,0 \pm 3,2$ г. Образцы были получены от 5 детей в возрасте 2–9,5 месяцев ($4,6 \pm 0,8$), умерших от молниеносной МИ – $ТИ = 0,58 \pm 0,07$ (95% CI 0,38–0,78), и от 5 умерших детей без признаков инфекционной патологии (патоморфологически всем был установлен диагноз: синдром внезапной смерти) в возрасте 2–5 месяцев – $ТИ = 0,96 \pm 0,14$ (95% CI 0,58–1,34). В обеих группах было по 4 мальчика и 1 девочке. Сравнение проводили с 5 нормальными по массе тимусами (в среднем $10,6 \pm 0,4$ г) от детей в возрасте от 1 суток до 3 месяцев, в том числе 2 мальчиков и 3 девочек, умерших от асфиксии новорожденного (2 ребенка), множественных врожденных пороков развития (2 ребенка), врожденной двусторонней гнойной пневмонии с аспирацией околоплодных вод (1 ребенок) – $ТИ = 0,28 \pm 0,04$ (95% CI 0,18–0,38; $p < 0,01$ в сравнении с исследуемой группой). Основные характеристики тимуса у пациентов сравниваемых групп представлены в таблице 7.

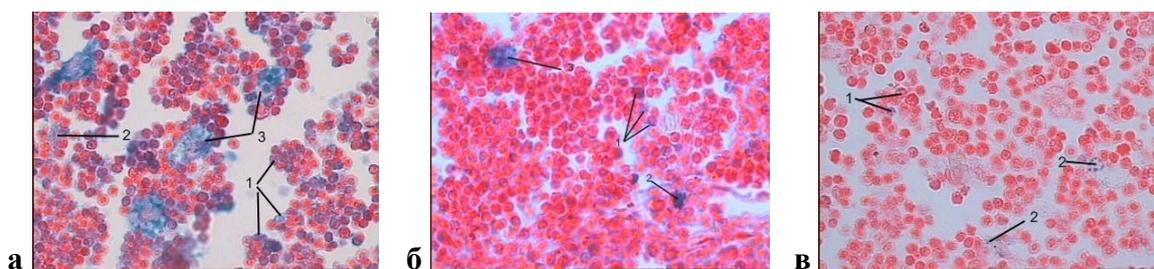
Как видно из таблицы 7, при тимомегалии у детей раннего возраста отмечалось увеличение площади долек за счет коркового вещества. Вследствие этого изменялось и соотношение S_{mv}/S_{kv} ($p < 0,05$). Площадь и диаметр телец Гассалья, напротив, имели тенденцию к уменьшению. Количество тимоцитов на единицу площади дольки тимуса у детей раннего возраста с тимомегалией было значительно больше ($p < 0,01$), а РЭК меньше в сравнении с контролем ($p < 0,05–0,01$). За счет этого увеличивалось соотношение $Тим/РЭК$ ($p < 0,01$). Выявленные изменения практически в равной степени ($p > 0,05$) были характерны как для обеих групп пациентов с тимомегалией, что свидетельствует об их связи с тимомегалией, а не патологией, приведшей к летальному исходу.

Таблица 7 – Основные морфометрические параметры и количественные характеристики клеточного состава вилочковой железы у детей раннего возраста с тимомегалией

Изученные морфометрические и количественные параметры	Обследованные $M \pm m$ (95% CI)				Уровень значимости
	1. Дети с тимомегалией (МИ), n=5	2. Дети с тимомегалией (без инфекц. патологии), n=5	3. Дети с тимомегалией всего, n=10	4. Группа сравнения n=5	
$S_{КВ} \times 10^6$, мкм ²	5,2±0,6 (3,6–6,7)	5,6±0,4 (4,4–6,7)	5,4±0,3 (4,6–6,1)	3,7±0,4 (2,7–4,7)	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
$S_{МВ} \times 10^6$, мкм ²	2,6±0,3 (1,8–3,4)	2,1±0,3 (1,3–2,8)	2,3±0,2 (1,9–2,8)	2,3±0,3 (1,4–3,1)	–
$S_{МВ}/S_{КВ}$	0,5±0,05 (0,4–0,7)	0,4±0,07 (0,2–0,5)	0,4±0,05 (0,3–0,6)	0,6±0,1 (0,4–0,9)	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
$S_{Д} \times 10^6$, мкм ²	7,8±0,8 (5,6–10,0)	7,7±0,5 (6,2–9,1)	7,7±0,4 (6,7–8,7)	6,0±0,5 (4,5–7,5)	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
$S_{ТГ}$, мкм ²	1685±362 (681–2690)	1634±336 (700–2566,)	1659±233 (1132–2186)	1721± 288 (921–2521)	–
$d_{ТГ}$, мкм	41±4 (29–52)	41±4 (29–53)	41±3 (35–47)	43,2±3 (35–51)	–
Тим, абс. к-во	6703±289 (5901–7504)	7780±186 (7550–8011)	7242±229 (6724–7759)	4337±292 (3527–5146)	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$
РЭК, абс. к-во	35±4 (24–45)	42±9 (31–53)	38±3 (32 – 45)	71±4 (59–84)	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,01$
Тим/РЭК	202±22 (141–263)	191±14 (152–231)	197±12 (169–225)	62±6 (45–79)	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$

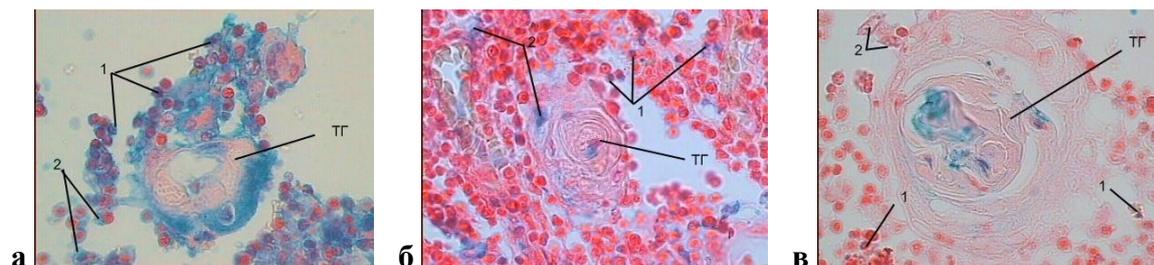
Примечание – $S_{КВ}$ – площадь коркового вещества; $S_{МВ}$ – площадь мозгового вещества; $S_{Д}$ – площадь долики тимуса; $S_{ТГ}$ – площадь телец Гассалья; $d_{ТГ}$ – диаметр телец Гассалья; Тим – тимоциты; РЭК – ретикуло-эпителиальные клетки.

Апоптоз клеток тимуса при тимомегалии. В данном разделе работы в анализ было включено 5 из 10 описанных в предыдущем разделе образцов тимуса с тимомегалией II–III ст., в том числе 4 образца от детей в возрасте 2–9,5 месяцев, умерших от молниеносной МИ, 1 – от ребёнка 5 месяцев без признаков инфекционной патологии. Контрольная группа (5 образцов) была той же, что и при проведении сравнительных морфологических исследований. Учитывая однотипность изменений, полученных ранее у обеих групп детей с тимомегалией, в этом разделе данные указанных пациентов анализировали вместе. Для оценки выраженности апоптоза клеточных элементов тимуса использовали TUNEL-метод. Полученная при исследовании картина представлена на рисунках 2 и 3, а числовые данные, характеризующие выраженность апоптоза Тим и РЭК у детей с тимомегалией и в группе сравнения, в таблице 8.



а – тимомегалия (молниеносная МИ); б – тимомегалия (без инфекционной патологии);
в – тимус (группа сравнения): 1 – Таро – TUNEL-позитивные тимоциты,
2 – РЭКаро – TUNEL-позитивные РЭК, 3 – крупные РЭК

Рисунок 2 – Апоптоз в корковом веществе тимуса. TUNEL-метод, ×1000



а – тимомегалия (молниеносная МИ); б – тимомегалия (без инфекционной патологии);
в – тимус (группа сравнения): 1 – Таро – TUNEL-позитивные тимоциты,
2 – РЭКаро – TUNEL-позитивные РЭК, ТГ – тельца Гассалья

Рисунок 3 – Апоптоз в мозговом веществе тимуса. TUNEL-метод, ×1000

Таблица 8 – Выраженность апоптоза клеточных элементов тимуса у детей раннего возраста с тимомегалией

Структурные зоны тимуса	Изученные показатели*		Обследованные		Уровень значимости
			1. Дети с тимомегалией (n=5)	2. Группа сравнения (n=5) M±m (95% CI)	
Корковое вещество	Таро	M±m (95% CI)	1122±159 (679–1565)	285±75 (77–494)	p<0,01
	РЭКаро		92±17 (44–141)	38±9 (14–62)	p<0,05
	Тим _ж /РЭК _ж		128±19 (74–182)	18±4 (7–29)	p<0,01
	АИ** _{Тим}	20,5% (1122/5473)	10,0% (285/2850)	–	
	АИ** _{РЭК}	70,2% (92/131)	14,8% (38/257)	p<0,001	
Уровень значимости			p _{АИРЭК-АИТим} <0,01	–	–
Мозговое вещество	Таро	M±m (95% CI)	840±171 (366–1313)	207,0±46 (79–335)	p<0,01
	РЭКаро		117±11 (87–148)	47±7 (28–66)	p<0,01
	ТГ		18,2±1 (15–22)	15,8±0,4 (15–17)	p<0,05
	Тим _ж /РЭК _ж		22±5 (8–36)	5±2 (1–10)	–
	АИ** _{Тим}	35,6% (840/2359)	18,6% (207/1113)	–	
	АИ** _{РЭК}	58,5% (117/200)	15,0% (47/313)	p<0,001	

Примечание – * Таро – TUNEL-позитивные тимоциты; РЭКаро – TUNEL-позитивные ретикуло-эпителиальные клетки; ТГ – тельца Гассалья (все абс. количество); АИ_{Тим} – апоптотический индекс тимоцитов; АИ_{РЭК} – апоптотический индекс ретикуло-эпителиальных клеток; Тим_ж/РЭК_ж – соотношение РЭК (без апоптоза) к тимоцитам (без апоптоза); ** апоптотический индекс (АИ): отношение клеток, подвергшихся апоптозу к общему количеству клеток, %.

Как видно из таблицы 8, при тимомегалии уровень апоптоза основных клеточных элементов в обеих морфофункциональных зонах вилочковой железы значительно увеличивался (p<0,05–0,001). При этом в большей степени апопто-

зу были подвержены РЭК, особенно в корковом веществе ($p < 0,01$). За счет этого еще существеннее увеличивалось реальное соотношение тимоцитов без апоптоза к функционирующим РЭК ($p < 0,05-0,01$ в сравнении с группой сравнения). При учете только клеток, не подвергшихся апоптозу, у детей с выраженными степенями тимомегалии на одну функционирующую РЭК в корковом веществе приходилось в 7,1, а в мозговом – в 4,4 раза больше тимоцитов, чем у пациентов с нормальными размерами тимуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Для выявления роли тимомегалии при ОРВИ и МИ у детей раннего возраста применена методика оценки размеров тимуса на основании УЗИ. Установлены нормы линейных, объемных и расчетных весовых характеристик тимуса в регионе. На основе величины тимического индекса разработана центильная таблица, позволяющая стандартизовано оценить размеры вилочковой железы у детей первых 3 лет жизни при однократном обследовании. Впервые предложено использовать ТИ, рассчитанный на основании УЗИ тимуса, для оценки степени тимомегалии. Предлагаемый способ диагностики и оценки степени тимомегалии в целевой группе является более объективным ($p < 0,05$) в сравнении с рентгенографией органов грудной клетки [1, 2, 9, 10, 17].

2. ОРВИ у детей раннего возраста с тимомегалией характеризуются большей длительностью госпитализации: 9 (6–13) койко-дней ($p < 0,001$), более длительным катаральным: 12 (9–16) суток ($p < 0,001$) и выраженным интоксикационным синдромом (81,1%, $p < 0,001$), чаще сопровождаются бронхообструкцией (55,8%, $p < 0,01$) и бактериальными осложнениями (29,5%, $p < 0,01$), причем последние нередко не сопровождаются появлением температурной реакции (24,2%, $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой). Выраженность указанных особенностей, как правило, нарастает ($p < 0,04-0,01$) по мере увеличения степени тимомегалии [5, 6, 12, 14, 15].

3. Тимомегалия является признаком, характерным для детей раннего возраста с неблагоприятным исходом МИ (72,4%, $p < 0,001$), что обусловлено увеличением на ее фоне частоты молниеносной формы заболевания (81,8%, $p < 0,001$). Опасность развития последней особенно значительна при выраженных степенях увеличения вилочковой железы: 85,2% и 14,8% ($p < 0,001$) при II–III и I ст. соответственно [3, 4, 11, 13].

4. Тимомегалия II–III ст. является наиболее значимым [OR (CI (95%) – 117,3 (15,1–908,0)] в сравнении с ранее известными прогностическим фактором развития молниеносной МИ у детей раннего возраста. Впервые с учетом данного признака разработана прогностическая таблица, обеспечивающая раннее выделение группы риска по указанной неблагоприятной форме заболевания среди пациентов первых лет жизни с генерализованной МИ [3, 11, 13].

5. Морфологическими особенностями вилочковой железы при тимомегалии у детей раннего возраста являются: увеличение площади дольки главным образом за счет коркового вещества [$5,2 (3,6-6,7) \times 10^6$ мкм², $p < 0,05$], количества тимоцитов [6703 (5901–7504), $p < 0,01$], соотношения тимоцитов к РЭК [202 (141–263), $p < 0,01$], числа телец Гассала [18,2 (15–22), $p < 0,05$], снижение числа РЭК [35 (24–45) – 42 (31–53), $p < 0,05-0,01$] на единицу площади дольки [7, 16].

6. Апоптоз основных клеточных элементов как в корковом, так и мозговом веществе гиперплазированной вилочковой железы существенно увеличен (корковое вещество тимуса: $T_{apo} - 1122 (679-1565)$, $RЭК_{apo} - 92 (44-141)$; мозговое вещество: $T_{apo} - 840 (366-1313)$, $RЭК_{apo} - 117 (87-148)$, $p < 0,05-0,01$). При этом в наибольшей степени это относится к РЭК, особенно в корковом веществе тимуса ($AI_{PЭК} - 70,2\%$, $p < 0,01$), что еще больше увеличивает их относительный дефицит по отношению тимоцитам [8].

Рекомендации по практическому применению результатов исследования

1. Разработка центильной таблицы позволяет стандартизовано оценивать размеры вилочковой железы у детей первых 3 лет жизни в регионе при однократном УЗ обследовании, объективно диагностировать тимомегалию и ее степень, контролировать размеры вилочковой железы в динамике.

2. При лечении ОРВИ у детей раннего возраста с тимомегалией следует учитывать склонность указанных заболеваний к затяжному течению, развитию выраженного интоксикационного синдрома и бронхообструкции. Необходимо также тщательный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг для своевременного выявления у таких пациентов бактериальных осложнений, нередко не сопровождающихся характерной температурной реакцией.

3. Дети раннего возраста с тимомегалией, особенно II–III ст., при возникновении генерализованной МИ являются угрожаемыми по развитию молниеносной формы заболевания. В связи с этим им показана госпитализация в отделения реанимации педиатрических стационаров с ранним назначением интенсивной терапии, особенно противошоковой.

4. Пациентам раннего возраста с тимомегалией показано особо тщательное проведение всех профилактических мероприятий, направленных на предотвращение заражения менингококком. Они также являются кандидатами первой очереди при вакцинопрофилактике МИ.

5. Разработана инструкция по применению «Метод выявления тимомегалии у детей раннего возраста с целью прогнозирования течения инфекционных процессов» № 047–0511: утверждена Министерством Здравоохранения Республики Беларусь 30.09.2011 [17]. Метод рекомендован к применению в работе в учреждениях здравоохранения педиатрического, инфекционного профиля стационарного и поликлинического типа.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статьи в научных журналах

1. Ластовка, И.Н. Оценка величины вилочковой железы у новорожденных по данным ультразвукового исследования / И.Н. Ластовка, Е.А. Улезко, В.А. Матвеев // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 4 (14). – С. 38–42.

2. Ластовка, И.Н. Размеры вилочковой железы по данным ультразвукового исследования у детей первых лет жизни / И.Н. Ластовка, Е.А. Улезко, В.А. Матвеев, Т.А.Фролова // Медицинская панорама. – 2009. – № 4 (100). – С. 26–29.

3. Ластовка, И.Н. Значение тимомегалии в развитии молниеносных форм менингококковой инфекции у детей / И.Н. Ластовка, В.А. Матвеев // ARS medica. – 2009. – № 8 (18). – С. 87–92.

4. Ластовка, И.Н. Прижизненная диагностика кровоизлияния в надпочечники у ребенка с менингококковой инфекцией методом УЗИ / И.Н. Ластовка, М.Д. Очеретний, В.А. Матвеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 44–46.

5. Ластовка, И.Н. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией / И.Н. Ластовка, В.А. Матвеев, М.Г. Богданович // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 2 (16). – С. 20–24.

6. Ластовка, И.Н. Клиническая характеристика острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы / И.Н. Ластовка, В.А. Матвеев // ARS medica. – 2010. – № 14 (34). – С. 35–40.

7. Ластовка, И.Н. Морфофункциональное состояние вилочковой железы у детей раннего возраста с тимомегалией / И.Н. Ластовка, С.Г. Криворот, В.А. Матвеев, Т.Э. Владимирская, О.П. Шорец // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1 (17). – С. 10–15.

8. Ластовка, И.Н. Морфофункциональные характеристики вилочковой железы у детей раннего возраста с тимомегалией / И.Н. Ластовка, С.Г. Криворот, В.А. Матвеев, Т.Э. Владимирская, О.П. Шорец // ARS medica. – 2011. – № 12 (48). – С. 45–52.

Материалы конференций, конгрессов, съездов

9. Ластовка, И.Н. Оценка величины вилочковой железы у новорожденных по данным ультразвукового исследования / И.Н. Ластовка // Материалы VII международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века». – Витебск, 2007. – С. 321–324.

10. Ластовка, И.Н. Определение размеров вилочковой железы методом УЗИ у детей раннего возраста / И.Н. Ластовка, В.А. Матвеев // Материалы Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – С. 186.

11. Ластовка, И.Н. Роль тимомегалии в развитии молниеносной менингококковой инфекции у детей раннего возраста / И.Н. Ластовка // *Материалы научно-практической конференции.* – Казань: КГМУ, 2010. – С. 100–101.

12. Ластовка, И.Н. Особенности течения и терапии ОРИ, протекающих на фоне синдрома увеличенной вилочковой железы, у детей раннего возраста / И.Н. Ластовка // *Тезисы Республиканского научного семинара с международным участием.* – Минск, 2010. – С. 63–64.

13. Ластовка И.Н. Связь тимомегалии с развитием молниеносной менингококкемии у детей раннего возраста // И.Н. Ластовка // *Материалы 62-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых.* – Витебск, 2010. – С. 268–269.

14. Ластовка, И.Н. Клиническая характеристика острых респираторных инфекций, протекающих на фоне синдрома увеличенной вилочковой железы, у детей раннего возраста / И.Н. Ластовка, В.А. Матвеев // *Журнал инфектологии.* – 2010. – № 3 (Т. 2). – С. 112–113.

15. Ластовка, И.Н. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы / И.Н. Ластовка, В.А. Матвеев // *Материалы IX конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики».* – 2010. – С. 54–55.

16. Ластовка, И.Н. Морфометрический анализ тимуса у детей с молниеносными формами менингококковой инфекции и синдромом внезапной детской смерти / И.Н. Ластовка, С.Г. Криворот, В.А. Матвеев, Т.Э. Владимирская // *Сборник научных статей II съезда патологоанатомов Республики Беларусь.* – Гомель, 2011. – С. 144–146.

Инструкции по применению, утвержденные

Министерством здравоохранения Республики Беларусь

17. Матвеев, В.А. Метод выявления тимомегалии у детей раннего возраста с целью прогнозирования течения инфекционных процессов: инструкция по применению № 047–0511 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.09.2011 / В.А. Матвеев, Е.А. Улезко, И.Н. Ластовка. – Минск, 2011. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ

Ластаўка Інна Мікалаеўна

Асаблівасці цячэння вострых рэспіраторных вірусных інфекцый і менінгакокавай інфекцыі ў дзяцей ранняга ўзросту з тымамегаліяй

Ключавыя словы: менінгакокавая інфекцыя, вострая рэспіраторная вірусная інфекцыя (ВРВІ), тымамегалія, дзеці ранняга ўзросту.

Мэта даследавання: распрацаваць метады прагназавання цячэння ВРВІ і менінгакокавай інфекцыі на падставе выяўлення і ацэнкі ступені тымамегаліі ў дзяцей ранняга ўзросту.

Аб'ект і прадмет даследавання: клінічна здаровыя дзеці ранняга ўзросту, дзеці першых 3 гадоў з ВРВІ і менінгакокавай інфекцыяй, секцыйны матэрыял.

Метады даследавання: клінічны, бактэрыялагічны, рэнтгеналагічны, ультрагукавы (УГД), марфалагічны, марфаметрычны, TUNEL і статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: на падставе тымічнага індэкса, вылічанага з улікам лінейных характарыстык тымуса пры аднакратным УГД у дзяцей ранняга ўзросту, распрацавана цэнтыльная табліца для названай узроставай групы, якая забяспечвае стандартызаваную ацэнку памераў вілачкавай залозы, у тым ліку ўстанаўленне ступені тымамегаліі. Даказана, што ВРВІ на фоне тымамегаліі II–III ст. у дзяцей ранняга ўзросту характарызуюцца менш спрыяльным цячэннем, а таксама, што тымамегалія II–III ст. з'яўляецца найбольш значным прагнастычным фактарам развіцця маланкавай формы менінгакокавай інфекцыі ў дзяцей ранняга ўзросту. На падставе названай прыкметы распрацавана прагнастычная табліца, якая забяспечвае раннюю дыягностыку дадзенай неспрыяльнай формы захворвання і выдзяленне групы рызыкі яе развіцця сярод пацыентаў першых гадоў жыцця з генералізаванай менінгакокавай інфекцыяй. Выяўленыя структурныя змены гіперплазаванай вілачкавай залозы сведчаць не толькі аб марфалагічных, але і функцыянальных дэфектах тымуса ў дзяцей ранняга ўзросту, асабліва выразных пры тымамегаліі значных (II–III) ступеняў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя даныя могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці лячэння пацыентаў інфекцыйнага і педыятрычнага профілю.

Вобласць прымянення: інфекцыйныя хваробы, педыятрыя.

РЕЗЮМЕ

Ластовка Инна Николаевна

Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций и менингококковой инфекции у детей раннего возраста с тимомегалией

Ключевые слова: менингококковая инфекция, острая респираторная вирусная инфекция, тимомегалия, дети раннего возраста.

Цель исследования: разработать метод прогнозирования течения ОРВИ и менингококковой инфекции на основе выявления и оценки степени тимомегалии у детей раннего возраста.

Объект и предмет исследования: клинически здоровые дети раннего возраста, пациенты до 3-х лет с ОРВИ и менингококковой инфекцией, секционный материал.

Методы исследования: клинический, бактериологический, рентгенологический, ультразвуковой (УЗИ), морфологический, морфометрический, TUNEL и статистический.

Полученные результаты и их новизна: на основании тимического индекса, вычисленного с учетом линейных характеристик тимуса при однократном УЗИ у детей раннего возраста, разработана центильная таблица для указанной возрастной группы, которая обеспечивает стандартизованную оценку размеров вилочковой железы, в том числе установление степени тимомегалии. Установлено, что ОРВИ на фоне тимомегалии II–III ст. у детей раннего возраста характеризуются менее благоприятным течением, а также, что тимомегалия II–III ст. является наиболее значимым прогностическим фактором развития молниеносной менингококковой инфекции у детей раннего возраста. На основе указанного признака разработана прогностическая таблица, обеспечивающая раннюю диагностику данной неблагоприятной формы заболевания и выделение группы риска её развития среди пациентов первых лет жизни с генерализованной менингококковой инфекцией. Выявленные структурные изменения гиперплазированной вилочковой железы свидетельствуют не только о морфологических, но и функциональных дефектах тимуса у детей раннего возраста, особенно отчетливых при тимомегалии значительных (II–III) степеней.

Рекомендации по использованию: полученные данные могут быть использованы для повышения эффективности лечения пациентов инфекционного и педиатрического профиля.

Область применения: инфекционные болезни, педиатрия.