

На правах рукописи

СМЫСЛОВА Зоя Владиславовна

**НОВЫЕ МАРКЕРЫ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТИМУСА  
У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре педиатрии Медицинского института  
Российского университета дружбы народов

**Научный руководитель –**  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры педиатрии  
Медицинского института  
Российского университета дружбы народов

**Кузьменко Лариса Григорьевна**

**Официальные оппоненты :**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры педиатрии Российской  
медицинской академии последипломного образования

**Коровина Нина Алексеевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий курсом педиатрии кафедры  
многопрофильной клинической подготовки  
факультета фундаментальной медицины  
ФГБОУ ВО Московского государственного  
университета им. М.В. Ломоносова

**Боковой Александр Григорьевич**

**Ведущее учреждение:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 при Российском университете дружбы народов по адресу: Москва, улица Миклухо-Маклая, д.10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

Л.В. Пушко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** С 60-х годов прошлого века после выхода в свет серии работ J. Millir (1961 – 1964), было установлено, что тимус является центральным органом иммунной системы. Многочисленным количеством появившихся вслед за этим работ было подтверждено, что задачей тимуса является дифференцировка «своего», «чужого» и измененного «своего», обеспечивая тем самым осуществление иммунной системой надзора за генетическим постоянством совокупности соматических клеток (Ф Бернет, 1962; Р.В. Петров, 1976). Из тимуса и плазмы крови было выделено более 40 биологически активных экстрактов белковой и липополисахаридной природы, среди которых наиболее изученными были несколько иммуномодулирующих полипептидов, получивших название гормонов тимуса (Dardenne M., Bach J.F., 1973; Арион В.Я., 1981 – 1983; Zatz M.M., Goldstein A.L., 1985). Часть из них стала использоваться (и используется до настоящего времени) в клинической практике для коррекции тяжелых нарушений состояния иммунитета у детей (Кузьменко Л.Г. и др., 1988; Кузьменко Л.Г., Мартынова М.И., Тюрин и др., 1993; Кузьменко Л.Г., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. и др., 2005) и взрослых (Хавинсон В.Х., 2009).

Помимо этого, в последние два десятилетия установлено существование общего молекулярного «языка» для обмена сигнальной информацией между клетками, тканями и органами трех основных регуляторных систем – нервной, эндокринной и иммунной. Это позволяет допускать существование единой нейроэндокринноиммунной системы (Пальцев М.А., Кветной И.М., 2008), и тимус в этой системе играет одну из ключевых ролей. Наряду с вышеуказанным тимус рассматривается также как орган, способный при реализации стресса ограничить стресс-повреждающий эффект в случае чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Киселева Н.М., 2013).

Следовательно, тимус - один из жизненно необходимых органов, который у человека, как известно, наибольшей активностью обладает в детском возрасте. В то же время отсутствуют доступные для широкого использования в клинической практике методы для определения функциональной активности этого органа. Поэтому в педиатрической практике наиболее часто используют определение функциональной активности тимуса косвенно по его величине. В связи с этим поиски средств, способных характеризовать функциональную активность этого органа, относятся к числу актуальных задач.

Поиск новых маркеров функциональной активности тимуса обуславливается следующими причинами: а) невозможностью (из-за технических и высоко затратных способов) ее определения по существующему методу Баха, б) метод определения функциональной активности тимуса по его величине – не корректен, в) четкое знание функциональной активности тимуса у конкретного ребенка способно предупредить развитие у него некоторых экстремальных состояний, прогнозировать качество жизни, своевременно предупредить и корригировать возникшие нарушения.

**Цель исследования.** Поиск маркеров функциональной активности тимуса, доступных для использования в широкой клинической практике.

### **Задачи исследования.**

1. Разработать методику определения относительной массы тимуса у мертворожденных плодов и новорожденных детей, проживших менее 48 часов, и выявить у индивидов с разной величиной тимуса частоту перинатальных потерь,

врожденных пороков развития и внутриутробно возникших заболеваний инфекционной этиологии.

2. Разработать процентильную таблицу со значениями абсолютной массы тимуса для детей разного возраста, используя архивный материал кафедры, на основании которой сформировать группы пациентов по величине тимуса и провести анализ имевшихся у них заболеваний.
3. Показать необходимость поиска новых маркеров функциональной активности тимуса.
4. Провести пилотный поиск новых маркеров функциональной активности тимуса, доступных для массовых обследований в педиатрической практике.

**Научная новизна.** В работе впервые разработан метод определения величины тимуса по отношению к массе тела и к массе надпочечников перинатально погибших индивидов, и впервые проведен анализ перинатальных потерь с учетом величины тимуса индивидов, в результате чего установлено, что наименьшие перинатальные потери, были у индивидов, имевших среднюю величину тимуса, наибольшие – у индивидов с большим тимусом. Во всех группах перинатально погибших доминировали недоношенные, а доношенные индивиды со средней величиной тимуса составили всего 1,5% от всей группы индивидов, включенных в исследование.

Впервые установлена взаимосвязь сроков наступления летального исхода с величиной тимуса: у большинства индивидов с малой и средней величиной тимуса летальный исход возникал антенатально, в то время как у индивидов с большим тимусом интранатально и постнатально.

Также впервые установлено, что у детей с разной величиной тимуса выявлялся разный уровень здоровья и разный характер заболеваний: у детей, имевших среднюю величину тимуса различные заболевания отмечались лишь в единичных наблюдениях, у детей с большим и малым тимусом имелись различные врожденные пороки развития (более чем у 10 и 20% соответственно), генетические болезни и синдромы, а у детей с большим тимусом, помимо этого, выявлялся ряд постнатально возникших заболеваний, часто ассоциирующихся именно с такой величиной этого органа.

Впервые показано, что у перинатально погибших индивидов и у детей с большим и маленьким тимусом имел место разный тип заболеваний инфекционной этиологии: при большом тимусе доминировали вирусные инфекции, при малом – наряду с вирусными диагностировались бактериальные или микстинфекции сочетанной вирусной и бактериальной этиологии.

Пилотное исследование позволило установить, что количество лимфоцитов с Т-клеточными рецепторами эксцизионных колец (ТРЭК), равное 15 копий (и менее) на 1000 лимфоцитов у детей в возрасте 1 месяца – 4 лет, не подверженных воздействию инфекционного агента, может служить маркером снижения его функциональной активности.

Впервые доказано, что косвенным маркером функциональной активности тимуса у детей старше 1 года может также служить содержащийся в сыворотке крови уровень ДГЭА-С. У детей с большим тимусом в возрасте старше 1 года он была ниже уровня референтных значений ( $p < 0,001$ ). Это указывает на возможность использования ДГЭА-С в качестве косвенного маркера функциональной активности тимуса и прямого маркера функциональной активности коры надпочечников. Поэтому концентрация ДГЭА-С в

сыворотке крови является маркером как функциональной активности тимуса, так и функциональной активности коры надпочечников. Вместе с этим, выявленный сниженный уровень кортизола в сыворотке крови у ряда детей, может указывать на факт значительного угнетения кортизолсинтезирующей функции коры надпочечников.

**Практическая значимость.** Выполненные исследования содержат новые знания о значениях нормальных величин массы тимуса по отношению к телу и надпочечникам мертворожденных плодов и новорожденных детей, проживших не более 48 часов после рождения, а создание процентильной таблицы массы тимуса у детей разного возраста является инструментом для выявления референтного уровня и отклонений от него для детей 2 – 3 дней жизни – 14 лет.

Результаты исследования позволяют расценивать группу детей с большим тимусом как группу высокого риска по выявлению у них врожденных пороков развития и фетодисплазий. Согласно выполненным исследованиям, в патологический процесс у детей с большим тимусом наиболее часто вовлекаются надпочечники, сердечнососудистая система, реже – нервная, мочевая и система органов дыхания. В связи с этим при выявлении у ребенка при жизни большого тимуса необходимо исключать у него скрытые нарушения морфогенеза, а при выявлении последних проводить своевременную коррекцию.

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

- 1) Разработанная методика определения относительной величины тимуса у мертворожденных плодов и новорожденных детей, проживших не более 48 часов, позволяет объективно верифицировать величину тимуса у указанных индивидов и доказывает существование у них особенностей этого органа вне зависимости от физического развития.
- 2) Ошибки морфогенеза и время возникновения летального исхода по отношению к акту родов у перинатально погибших плодов, а также состояние здоровья детей разного возраста ассоциируются с величиной их тимуса.
- 3) Выявление у значительного количества индивидов с врожденным большим тимусом внутриутробно сформированных пороков развития разных органов и систем организма и склонность таких детей к частому возникновению острых респираторных инфекций и ряда других заболеваний опровергает постулат об отсутствии нарушений в состоянии их здоровья.
- 4) Абсолютным маркером функциональной активности тимуса у детей в периоде клинического благополучия является количество лимфоцитов, содержащих ТРЭЖ, а косвенным (вне зависимости от состояния здоровья) – концентрация в сыворотке крови ДГЭА-С.

#### **Внедрение результатов в практику**

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую работу детской клиники СМ-Доктор и педагогический процесс кафедры детских болезней медицинского института РУДН.

### **Апробация работы**

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры педиатрии Медицинского института РУДН. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научном семинаре «Тимус у человека и животных в норме и при патологических состояниях» (Москва, РУДН, 2013 г.), на 15-й и 16-м Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2013 и 2014 гг.), на 2-й Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Превентивная медицина 2014. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации социально значимых заболеваний» (Москва, 2014 г.), на Международной научно-практической конференции «Проблемы профилактической и восстановительной медицины» (Москва, РУДН, 2014), на международном конгрессе «Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии» (Москва, 2015).

### **Личное участие диссертанта**

Автор непосредственно участвовал в организации и проведении работы: при формулировании цели и задач исследования, разработке методических подходов, анализе протоколов патологоанатомических исследований и архивного материала кафедры, наборе клинического материала, статистической обработке полученных результатов, анализе и интерпретации полученных данных.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Полный объем диссертации составляет 146 страниц, в том числе 7 рисунков и 26 таблиц.

Список литературы содержит 147 наименований.

Описание представляемого исследования включает введение, 4 главы, заключение, практические рекомендации и список цитируемой литературы.

### **Благодарность**

Автор выражает глубокую благодарность за неоценимую помощь в проведении совместных исследований и обсуждении: сотрудникам лаборатории дифференцировки лимфоцитов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России зав. лабораторией, д.м.н. профессору, А.А. Ярилину и в.н.с., д.м.н. А.Д. Донецковой; зав. патологоанатомическим отделением Л.Н. Каск; врачу кабинета УЗИ к.м.н. Л.Н. Неижко; руководителю отдела науки мед. холдинга «СМ-Клиника», д.м.н., профессору А.В. Симоновой; зав. лабораторией мед. холдинга «СМ-Клиника» М.А. Омариевой; глав. врачу ДИКБ №6, д.м.н., профессору Е.А. Дегтярёвой.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Методология и методы исследования

Исследование посвящено поиску маркеров функциональной активности тимуса. Однако, прежде чем приступить к решению поставленной задачи, нужно было убедиться в целесообразности проведении такого поиска. Последнее обусловлено существованием особой точки зрения на тимус детей, величина которого превышает его средние значения. Несмотря на то, что «стойкая гиперплазия тимуса» (т.е. стойко сохраняющийся большой тимус), согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) – МКБ-10, включает его в группу патологических состояний (рубрика E32.0), во второй половине XX века сформировалась и продолжает существовать точка зрения, что стойко увеличенный тимус не является отклонением от нормы, а характерен для здоровых крупных детей. Для того, чтобы признать указанный факт (или его опровергнуть) нужны объективные доказательства. Поэтому исследования проводились в два этапа: доклиническом и клиническом.

*Первый (доклинический) этап* предусматривал проведение анализа протоколов патологоанатомических исследований умерших индивидов и анализа состояния здоровья детей с разной величиной тимуса на основании анализа архивных материалов. Анализ протоколов патологоанатомических исследований потребовал разработки нормативной базы для объективной оценки величины тимуса у мертворожденных плодов и новорожденных детей, проживших менее 48 часов.

Выписки из историй болезни детей, включенные в исследование анализировались за периоды: 1990 – 1993 гг., в период, когда в сыворотке крови ряда детей определялась концентрация кортизола и 2000–2005 гг. В период 1990 – 1993 гг. величина тимуса у детей верифицировалась с помощью рентгенологического метода. Поскольку на том этапе верификация тимуса малой величины представляла определенные трудности, то дети были разделены всего на две группы: с увеличенным (т.е. большим) тимусом и не увеличенным тимусом, при котором его тень не выступала за пределы тени сердца и сосудистого пучка.

В период 2000 – 2005 гг. верификация тимуса проводилась с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), и включенные в данное исследование дети были разделены на три группы: с большим тимусом, малым и тимусом средней величины. Включение детей в ту или иную группу по величине тимуса проводилось с помощью разработанной нами процентильной таблицы массы тимуса у детей разного возраста. Протоколы патологоанатомического исследования перинатально погибших индивидов анализировались за 2006 г. Все дети, выписки из историй болезни которых были включены в данное исследование, ранее находились под наблюдением сотрудников кафедры.

Проведение *второго (клинического) этапа*, включающего поиски новых маркёров функциональной активности тимуса, предполагалось проводить в случае выявления у включенных в исследование индивидов и детей, ранее находившихся под наблюдением сотрудников кафедры, различий в состоянии здоровья, ассоциированных с величиной тимуса.

Общие сведения о этапах работы, количестве документов и других анализируемых материалов, включенных в настоящую работу, представлено на рисунке 1.

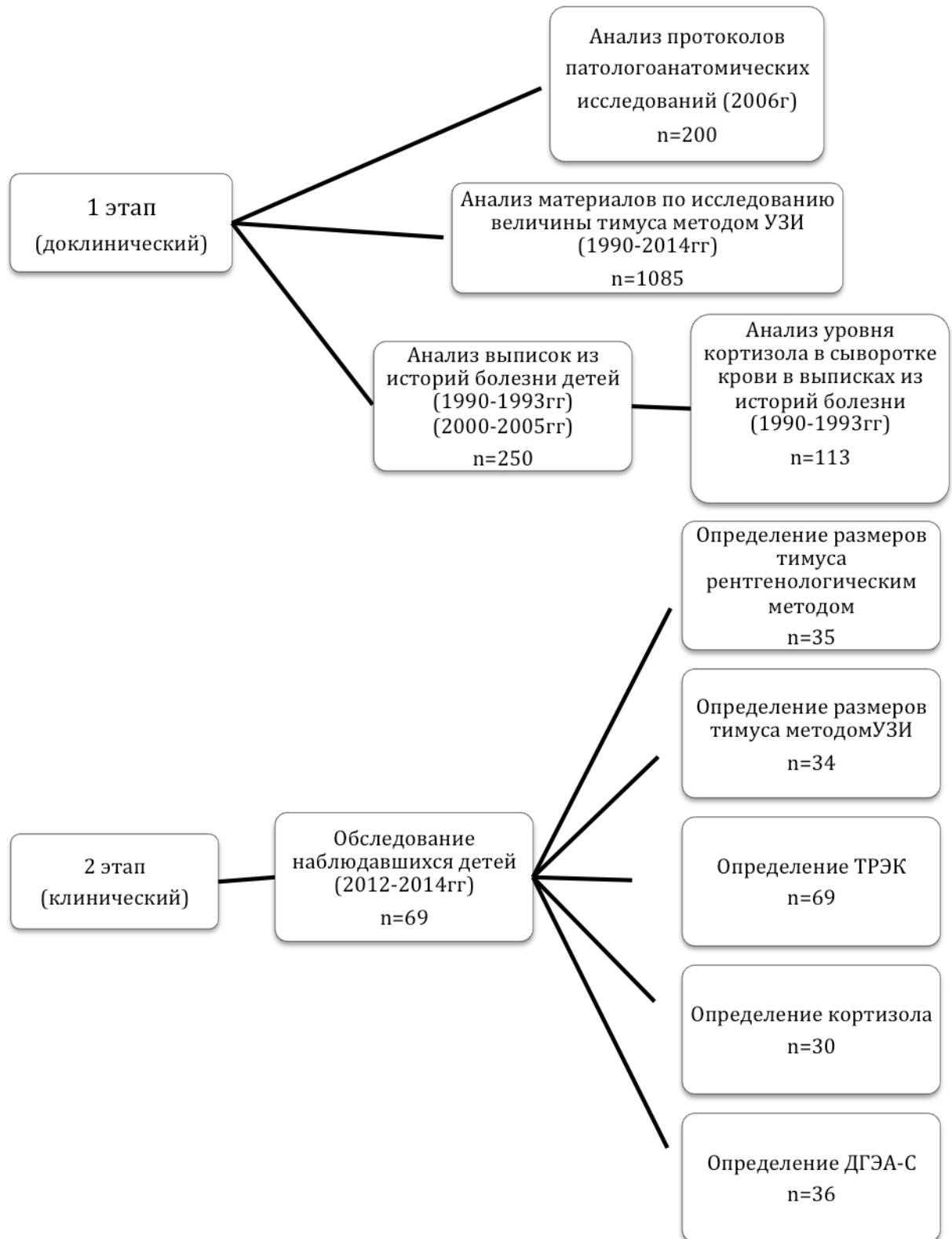


Рисунок 1. Дизайн исследования.

### Доклинические исследования

В патологоанатомическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы за первую половину 2006 г. методом сплошной выборки было отобрано и проанализировано 562 протокола вскрытия, из которых вначале были проанализированы 232 протокола мертворожденных плодов и новорожденных детей, проживших менее 48



часов, однако, в последующем 32 протокола из исследования были исключены в связи с отсутствием в них полноты необходимых для анализа сведений. Таким образом в дальнейшем разработана нормативная база для определения величины тимуса у мертворожденных плодов и новорожденных детей, проживших менее 48 часов, проводилась с включением 200 протоколов вскрытий, в которых имелись следующие сведения: значения абсолютной массы тимуса, массы тела и массы надпочечников индивидов, наличие подробного описания гистологического исследования тимуса, а также кратких сведений об особенностях течения беременности и причин гибели и указания гибели индивидов по отношению к факту родов. Масса плода, масса тимуса и масса надпочечников определялись в граммах путем взвешивания на электронных весах.

Архивный материал кафедры был сформирован из выписок из историй болезни детей, находившихся на лечении в Морозовской детской городской клинической больнице (и/или наблюдавшихся в консультативной поликлинике при этой больнице) в предшествующие данному исследованию годы. Из архива кафедры при проведении этого исследования отбирались выписки, в которых имелись сведения о величине у детей тимуса по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Всего в указанное исследование было включено 250 детей, из которых у 100 имелся тимус средней величины, у 100 – большой и у 50 маленький. Величина тимуса у всех детей этой группы выражалась в абсолютных значениях массы органа.

Величина тимуса каждого ребенка из указанной группы сравнивалась с данными процентильной таблицы, разрабатываемой на кафедре в течение 1994 – 2014 гг. на основании исследования тимуса у 1085 детей в возрасте от 2–3 дней жизни – 14 лет, в период с 1994 по 2013 гг.

В данной работе при изложении результатов исследования, касающихся величины тимуса, в употребление введены не принятые термины, такие как «большой тимус», «маленький, или малый, тимус» и «тимус средней величины». Термины «большой тимус» и «маленький, или малый тимус» использовались нами вместо введенных патологоанатомами, но широко используемых и в клинической практике терминов «тимомегалия» и «гипоплазия тимуса». Вводимые нами термины, с одной стороны, позволяют избавиться от ничем не подтвержденных в клинике патологоанатомических терминов, с другой – дают четкую клиническую характеристику данного органа. Необходимость введения термина «тимус средней величины» представлялось вполне закономерным, так как величина имеет три измерения.

### **Методы исследования**

**Определение величины тимуса.** Величина тимуса как у непосредственно наблюдавшихся нами пациентов, так и в архивных материалах, определялась с помощью либо рентгенологического метода, либо с помощью УЗИ. Рентгенологический метод верификации тимуса основывался на анализе рентгенограмм грудной клетки в прямой проекции. Мы, как и Н.А. Панов с соавторами (1972), стояли на позиции, что у детей любого возраста тимус на рентгенограммах грудной клетки визуализироваться не должен, а его выявление, расценивалось как увеличение органа (рис.2).

При анализе рентгенограмм грудной клетки в данном исследовании величина тимуса определялась с помощью кардио-тимико-торакального индекса (КТТИ) по J. Gewolb et al. (1979), (рисунок 3). КТТИ отражает размер тимуса и представляет

собой отношение ширины кардио-тимической тени у бифуркации трахеи (точка *carina*) к ширине грудной клетки на уровне купола диафрагмы. Оценка результатов проводилась по известной шкале,

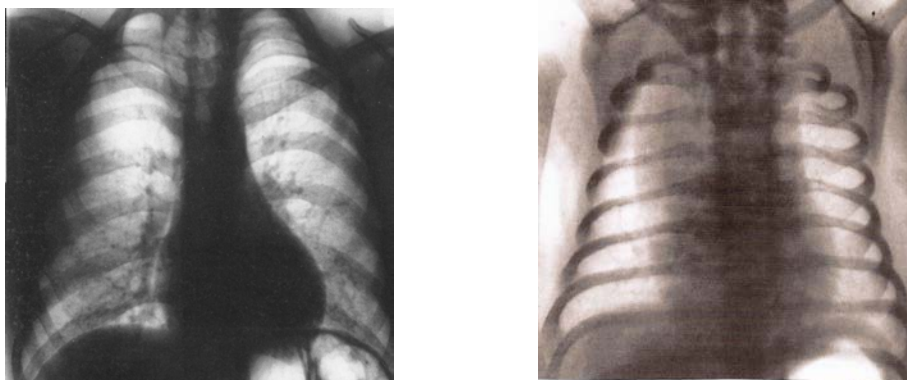


Рисунок 2. Рентгенограммы грудной клетки детей в прямой проекции: слева с нормальной конфигурацией тени средостения, справа – в верхнем средостении видна тень большого тимуса

(Л.Г. Кузьменко и соавторы, 1993) согласно которой средняя величина тени тимуса по КТТИ у детей в возрасте до 3 лет находится в диапазоне 0,32 – 0,28, у детей 3 – 6 лет – 0,27 – 0,25. Величины, превышающие верхнюю границу референтных значений расцениваются как большой тимус, величины находящиеся ниже нижней границы – малый.

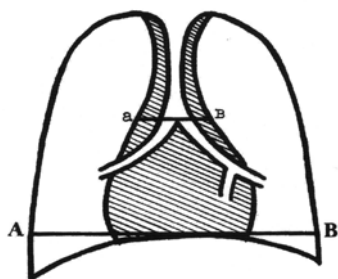


Рисунок 3. Схема определения КТТИ:  $КТТИ = \frac{а}{АВ}$

Большой тимус рентгенологически хорошо визуализируется, но в связи с «инвазивностью», указанный метод исключительно для этой цели не используется. Поэтому выявление большого тимуса у того или иного пациента происходит только случайно при необходимости проведения рентгенологического исследования грудной клетки по поводу различных заболеваний или подозрении на их существование.

Визуализация тимуса методом УЗИ, впервые в нашей стране осуществленная С.М. Воеводиным в 1989 г., получила широкое распространение. Этот метод помимо визуализации позволяет косвенно определять объем и массу тимуса. При определении объема тимуса, предложенного С.М. Воеводиным (1989), произведение линейных параметров (ширины, длины, передне-заднего размера, или толщины в см), умножается

на коэффициент 0,5; при определении *массы* тимуса по Л.Г. Кузьменко и соавторов (1994) то же самое произведение умножается на коэффициент 0,7. При проведении УЗИ тимус у детей хорошо визуализируется (рисунок 4).

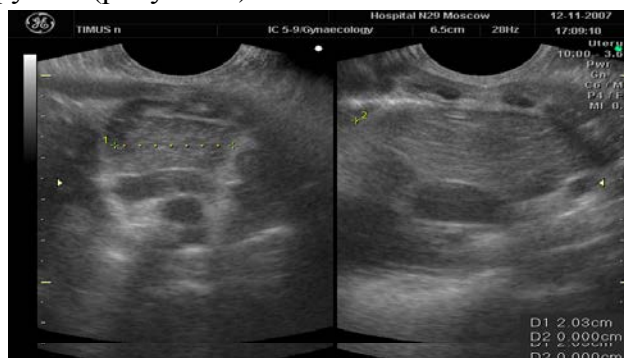


Рисунок 4. Ультразвуковая сканограмма тимуса ребенка 5 месяцев

С целью определения нормальных (средних) величин тимуса и отклонений от них были разработаны процентильные таблицы массы тимуса для детей разного возраста, в которых, как и во всех других таблицах подобного типа, нормальные (средние) показатели расположены в диапазоне 25 – 75-го процентилей. Тимус, величина массы которого для детей соответствующего возраста располагалась влево от 25-го процентиля, расценивался как малый, а вправо от 75-го процентиля – как большой.

При поиске маркеров функциональной активности тимуса после проведенного анализа

литературных источников наше внимание привлекли три: ТРЭК, уровень кортизола и ДГЭА-С.

**Определение ранних мигрантов из тимуса.** Определение Т-лимфоцитов, недавних эмигрантов из тимуса, проводилось посредством исследования содержания ТРЭК (Т-рецепторных эксцизионных колец) методом ПЦР «в реальном времени» в лаборатории профессора А.А. Ярилина (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России). Расчет количества копий TREC проводили с использованием стандартной кривой, построенной по разведениям плазмиды, синтезированной путем клонирования ДНК TREC человека в вектор pJet1.2/Blunt («Fermentas»). Число копий TREC пересчитывали на 1000 лимфоцитов.

**Концентрация кортизола в сыворотке крови.** Определение кортизола в сыворотке крови у детей, у которых содержания указанного гормона анализировалось на основании данных архивного материала кафедры, проводилось методом радиоиммунного анализа в лаборатории кафедры эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (ныне Российской медицинской академии последипломного образования). Исследование кортизола у наблюдавшихся нами детей проводилось на анализаторе ARHITECT/System с использованием тест-системы ARHITECT Cortisol, предназначенной для количественного определения кортизола в сыворотке крови, человека методом хемиллюминисцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ). Тест ARHITECT Cortisol является одноступенчатым иммунным анализом с задержкой для количественного определения кортизола в сыворотке крови или моче человека на основе технологии ХИАМ с гибкими протоколами анализа Chemiflex.

**Концентрация в крови ДГЭА-С.** Концентрация в крови ДГЭА-С у наблюдавшихся нами детей определялась в периоде клинического благополучия, у остальных на фоне ОРИ. Исследование проводилось на автоматическом хемилюминисцентном анализаторе Immulite-2000 с использованием тест-системы ARCHITECT DHEA-S для определения ДГЭА-С, которая представляет собой тест-систему для количественного определения данного гормона в сыворотке или плазме крови человека методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с помощью методики ХИАМ и гибких протоколов анализа, относящихся к Chemiflex.<sup>®</sup> Метод анализа – твердофазный пробирочный. Метод детекции – ферментативно усиленная хемилюминесценция.

**Контингент наблюдавшихся пациентов.** Под нашим непосредственным наблюдением находились 69 детей (42 мальчика, 27 девочек) в возрасте от 1 мес. до 14 лет, включенных в исследование методом непреднамеренного отбора. Из общего количества 34 ребенка (мальчиков – 20, девочек – 14) находились в периоде клинического благополучия, 35 (мальчиков – 23, девочек – 12) страдали ОРИ с явлениями острого обструктивного или острого необструктивного бронхита. Группа детей с ОРИ наблюдались в городской детской инфекционной больнице № 6 (главный врач – доктор медицинских наук, профессор Е.А. Дегтярева) и в стационаре клиники для детей и подростков «СМ-Доктор» ООО «Группа компаний СМ-клиника» (главный врач – кандидат медицинских наук Н.Н. Грибина). Дети, находившиеся в периоде клинического благополучия наблюдались в поликлиническом отделении клиники «СМ-Доктор».

*Критерии включения* в исследование: дети разного пола и возраста, у которых была известна величина тимуса. *Критерии исключения* из наблюдения: отсутствие у детей сведений о величине тимуса.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия Стюдента и критерия U Вилкоксона – Манна – Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Нормативная база для определения величины тимуса у индивидов, умерших в перинатальный период.** При решении вопроса о включении индивидов в ту или иную группу по величине тимуса были использованы три критерия:

1) относительная масса тимуса, определяемая путем вычисления отношения абсолютной массы тимуса, полученной путем его взвешивания на электронных весах, к массе тела индивида;

2) соотношение массы тимуса и массы надпочечников;

3) гистологическая характеристика тимуса.

При таком подходе для включенных в данное исследование индивидов была сформирована нормативная база тимуса с учетом того, что нормальная средняя величина массы тимуса по отношению к массе тела и массы тимуса по отношению к массе надпочечников составляла  $M \pm 10\%M$ , где  $M$  – средняя арифметическая, совпавшая с показателями 50-го перцентиля. Конкретные значения указанных показателей были в следующем диапазоне: 1) по критерию «масса тимуса (г) : масса тела (г)» – 0,0027 – 0,0033; 2) по критерию «масса тимуса (г) : масса надпочечников (г)» – 0,09 – 1,09. Величины, значения которых были меньше нижней границы указанных значений характеризовали индивидов с маленьким тимусом, а превышавшие верхнюю границу – с

большим. Во всех случаях, при которых масса надпочечников превышала массу тимуса учитывалась его гистологическая характеристика с оценкой степени лимфатизации.

**Перинатальные потери.** С учетом разработанных нормативов и использования метода сплошной выборки был проведен анализ перинатальных потерь (таблица 1).

Таблица 1 - Количество антенатально и интранатально погибших индивидов, включенных в исследование методом сплошной выборки

Величина тимуса	Количество индивидов	Пол		М: Ж
		М	Ж	
Большая	89 (44,5%)	53	36	1,5 : 1
Средняя	40 (20,0%)	22	18	1,2:1
Малая	71 (35,5%)	38	33	1,15 :1
Итого	200 (100%)	150	80	1,3 :1

Результаты проведенного исследования, приведенные в таблице 1, указывают, что наименьшие перинатальные потери, составившие 20,0% от общей численности группы, были среди индивидов со средней величиной тимуса, наибольшие – в группе индивидов с большим тимусом (44,5%). При анализе распределения индивидов с летальным исходом по половой принадлежности, оказалось, что во всех группах доминировали индивиды мужского пола, и особенно отчетливо это прослеживалось в группе индивидов с большим тимусом.

Достижения современной биологии и медицины резко изменили структуру заболеваемости и смертности. В настоящее время к основным причинам, определяющим репродуктивные потери, перинатальную и раннюю неонатальную смертность, относятся три группы патологических состояний: недоношенность, асфиксия и врожденные пороки развития (Ю.И Барашнев, В.А. Бахарев, 2010). Поэтому в число задач данного исследования входило определение, на каком этапе внутриутробного развития наступал летальный исход индивидов и как часто у индивидов с разной величиной тимуса встречались врожденные пороки развития.

В результате было установлено, что почти  $\frac{3}{4}$  индивидов погибали в антенатальном периоде, при этом 48,3% составили недоношенные. Важно отметить, что из указанных выше 20,0% индивидов, имевших среднюю массу тимуса, доношенными были только 3 из 40 (т.е. 7,5%), или 1,5% от всей выборки.

Помимо этого выявлено, что у индивидов с разной величиной тимуса летальные исходы доминировали в разные периоды их жизни (таблица 2). Сведения, приведенные в этой таблице, свидетельствуют, что у индивидов с малой и средней величиной тимуса летальный исход наступал преимущественно в антенатальном периоде, в то время как у индивидов с большим тимусом он происходил преимущественно в интра- или постнатальном периодах.

Сведения, приведенные в представленной таблице 2 обращают на себя внимание высоким процентом летальных исходов, наступавших у плодов с большим тимусом в интранатальный период.

По своей сути в этот период погибал каждый четвертый индивид с большим тимусом. Частота гибели плодов с большим тимусом в интранатальном периоде

наблюдалась в 3,75 раз чаще, чем среди плодов, имевших среднюю массу этого органа и в 6,7 раз чаще, по сравнению с плодами, имевшими малые размеры указанного органа.

Таблица 2 - Доминантные периоды при возникновении летального исхода у индивидов с разной величиной тимуса

Период	Величина тимуса		
	Большая n = 89	Средняя n = 40	Малая n = 71
Аntenатальный: самопроизвольная гибель; прерывание беременности по медицинским показаниям	31 (34,8%) 4 (4,5%)	25 (62,5%) 4 (10,0%)	36 (50,7%) 13 (18,3%)
Интранатальный	25 (28,1%)	3 (7,5%)	3 (4,2%)
Постнатальный	29 (32,6%)	8 (20,0%)	19 (26,8%)

Общие сведения о перинатальных потерях в анализируемой группе индивидов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Патологические состояния, определяющие репродуктивные потери у включенных в исследование индивидов

Патологические состояния	Величина тимуса						Вся группа	
	Большая n = 89		Средняя n = 40		Малая n = 71		n = 200	
	Количество индивидов							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Недоношенность	50	56,2	37	92,5	66	93,0	150	75,0
Асфиксия	37	31,5	19	47,5	26	36,6	82	41,0
Врожденные пороки развития	52	58,4	10	25,0	21	29,6	82	41,0

Результаты исследования, представленные в таблице 3, свидетельствуют, что недоношенность с одинаковой частотой встречалась в группах индивидов с малой и средней величиной тимуса ( $p > 0,05$ ), в то время как среди индивидов с большим тимусом она выявлялась статистически достоверно реже, чем при тимусе средней ( $p < 0,001$ ) и малой величины ( $p < 0,001$ ). Что касается врожденных пороков развития (ВНР), то они, в группе индивидов с большим тимусом, даже без учета особенностей развития надпочечников (поскольку они включались в критерий диагностики большого тимуса) выявлялись более, чем у половины включенных в исследование индивидов, что было статистически достоверно чаще, чем в группах с тимусом средней ( $p < 0,001$ ) и малой ( $p < 0,001$ ) величины. В целом различные пороки развития в группе индивидов с большим тимусом выявлялись в 2,3 раза чаще, по сравнению с индивидами, имевшими тимус средней величины и почти в 2 раза чаще, по сравнению с индивидами с малым тимусом.

При обобщении данных по летальному исходу обращает внимание, что более  $\frac{3}{4}$  от всей группы индивидов составляли недоношенные, но при этом летальные исходы даже у недоношенных детей с большим тимусом встречались почти в 2 раза реже, по

сравнению с индивидами, имевшими большой и малый тимус. Частота возникновения асфиксии не имела статистически значимого различия у индивидов трех сравниваемых групп ( $p > 0,05$ ).

При анализе летальных исходов, ассоциированных с болезнями инфекционной этиологии, установлено, что в среднем к числу внутриутробно инфицированных относился каждый третий индивид во всех анализируемых группах, и статистически значимого различия между анализируемыми группами индивидов по этому критерию выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Инфицирование организма включенных в исследование индивидов, как правило, сопровождалось возникновением генерализованного процесса с развитием продуктивного воспаления.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют отметить следующее:

- 1) тимус разной величины у всех индивидов имел одинаковое строение, а его размер и масса обуславливались преимущественно количеством содержащихся в нем лимфоцитов;
- 2) летальный исход у индивидов, имевших тимус малой и средней величины в высокой степени ассоциировался с недоношенностью;
- 3) перинатальные потери в группе индивидов с большим тимусом, вероятно, обуславливались преимущественно пороками развития разных органов и систем организма, нередко – не совместимых с жизнью.

Процентильная таблица для оценки массы тимуса после проведенного УЗИ была крайне необходима, поскольку именно с ее помощью предполагалось проводить сравнение имеющегося у каждого обследованного ребенка показателя массы с нормативными значениями. Таблица разрабатывалась нами более чем в течение 10 лет (таблица 4).

Таблица 4 - Распределение показателей массы тимуса у детей разного возраста из непреднамеренной выборки общей популяции  
(Л.Г. Кузьменко, Л.Ю. Неижко, З.В.Смылова, О.В. Быстрова, С.И. Вахрушева, З.И. Эсмурзиева, Н.Н.Ряхина, М.М. Нкане Нзола, М.-Д. Уддин, 2014)

Возраст	Процентили						
	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>75</b>	<b>90</b>	<b>97</b>
2 – 3 дня (n=153)	5	7	8	11	14	17	20
1 – 3 мес. (n=204)	6	9	12	17	21	34	36
4 – 24 мес. (n=300)	9	12	18	24	33	41	44
2 года – 6 лет (n=263)	3	9	17	34	48	65	76
7 – 9 лет (n=100)	3	6	10	19	29	42	54
10 – 14 лет (n=65)	3	5	7	12	26	37	61

Включение значений массы тимуса в процентильную таблицу проводилось методом непреднамеренного отбора. При разработке указанной таблицы наибольшее количество детей включенных в нее имело возраст менее 7 лет. Включение в составление нормативных значений преимущественно детей грудного, раннего и дошкольного

возраста проводилось осознанно. Последнее было обусловлено тем, что именно в самом раннем возрасте тимус обладает максимальной активностью.

### **Состояние здоровья детей 1 месяца – 4 лет с разной величиной тимуса (по данным выписок из историй болезни)**

Деление детей на группы в зависимости от величины тимуса проведено на основании разработанной нами процентильной таблицы, основанной на данных УЗИ по методу С.М. Воеводина. Ниже представлены выявленные у них заболевания и синдромы.

*Генетические синдромы и болезни* встречались у детей всех трех групп, но частота их была различна. Из 100 детей со средней величиной тимуса генетический синдром (синдром Жильбера) был зарегистрирован у 1 ребенка. Других генетических синдромов и болезней у детей этой группы не было. В группе с малой величиной тимуса, включавшей всего 50 детей, у 3 был выявлен синдром Ди Джорджи, у 4 – синдром Дауна, у 1 – синдром Жильбера. У всех детей с синдромом Ди Джорджи и синдромом Дауна наблюдался летальный исход, основными причинами которого были заболевания бактериальной этиологии с генерализацией процесса. В группе детей, имевших большой тимус и проходивших курс лечения в условиях стационара, были зарегистрированы болезнь кошачьего крика (у 1), спинальная амиотрофия Верднига-Гоффмана (у 1), талассемия (у 1), туберозный склероз (у 1), а также аномальный тип хромосомы X, встречающийся у больных с синдромом Ретта (у 1).

Сведения о других, часто встречающихся болезнях у детей с разной величиной тимуса, представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Частота выявления некоторых заболеваний врожденного и приобретенного характера у детей с разной величиной тимуса

Нозологические формы	Величина тимуса					
	Большая n = 100		Средняя n = 100		Малая n = 50	
	Частота возникновения некоторых заболеваний					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Врожденные пороки развития	12	12	1	1	12	24
ОРИ (часто возникающие)	45	45	3	3	0	0
Бактериальные болезни	4	4	4	4	18	36
Детская экзема	5	5	3	3	3	6
Бронхиальная астма	14	14	1	1	1	1

В группе детей с большим тимусом доминировали часто возникающие ОРИ, которых в таком количестве не наблюдалось среди детей двух других групп. Все эти дети начинали, как правило, часто болеть после начала посещения детских дошкольных учреждений. Дети, не посещавшие дошкольные учреждения, как правило, заболевали после посещения массовых мероприятий в закрытых помещениях: новогодние елки, цирк и другие. Более того, дети у которых был тимус большой величины, но которые не посещали детские дошкольные учреждения и которые в этот период болели лишь эпизодически, начинали часто болеть ОРИ в начальных классах школы.



Помимо этого, у единичных детей с большим тимусом, были зарегистрированы заболевания с существующими к настоящему времени доказательством факта их ассоциации с тимусом такой величины. В архиве кафедры среди 100 детей, выписки из которых включены в данную работу, было 3 ребенка, у которых до диагностики заболевания, по поводу которого они поступили в больницу, в грудном возрасте был выявлен большой тимус. В последующем у них в возрасте 2,5 – 4 лет были диагностированы следующие заболевания: острый лимфоидный лейкоз (у 1), *Myasthenia gravis* (диагноз установлен в Московском миастеническом центре) (у 1), хроническая надпочечниковая недостаточность (у 1).

Помимо этого у детей с большим тимусом встречались другие трудно поддающиеся терапии заболевания, в том числе ангидротическая дисплазия (у 1), прогрессирующая кавернозная гемангиома в полости рта и глотки (у 1), мастоцитомы (у 1), спастическая форма детского церебрального паралича (у 3), а также длительный немотивированный субфебрилитет (у 3).

У детей со средней величиной тимуса на фоне относительно редко возникающих ОРИ и болезней, ассоциированными с бактериальной инфекцией, встречались такие заболевания как органическое поражение ЦНС (у 2), абсанс-эпилепсия (у 2), гипертензионно-гидроцефальный синдром (у 3), эписиндром (у 3), длительный немотивированный субфебрилитет (у 1), киста шишковидного тела (у 1).

В группе детей с малой величиной тимуса часто встречались врожденные пороки развития (практически у каждого четвертого ребенка), в том числе врожденные пороки сердца и крупных сосудов (ДМЖП, ОАП, атриовентрикулярная коммуникация, гипоплазия коронарных артерий), а также бактериальные болезни. Среди последних регистрировались рецидивирующие гнойные отиты, рецидивирующий фурункулез, ячмени, флегмона, мастоидит, гнойный трахеобронхит и другие.

Представленные данные свидетельствуют о существовании у детей с разной величиной тимуса различных заболеваний. У детей с тимусом средней величины ОРИ регистрировались достаточно редко, поскольку эти дети, по-видимому, обладали хорошей сопротивляемостью по отношению к вирусной и микробной флоре. У детей с отклонениями величины тимуса – значительно чаще, по сравнению с детьми, имеющими тимус средней величины, выявлялись разнообразные заболевания, в том числе и инфекционной этиологии. Поэтому, с нашей точки зрения, знание о величине тимуса у каждого конкретного ребенка, находящегося под наблюдением конкретного педиатра, последнему крайне необходимо для определения программы сопровождения пациента на протяжении периода детства. Поэтому поиск маркеров тимуса разной величины не теряет своей актуальности.

Здесь следует обратить внимание, что ориентировочным критерием определения величины тимуса у конкретного ребенка в первые три года жизни может служить количество лимфоцитов, содержащихся в 1 мкл периферической крови в периоде клинического благополучия. Основанием для этого является то, что из всех лимфоцитов, находящихся в периферической крови 80% составляют Т-лимфоциты (И.С. Балаховский ...Г.И. Козинец, Э.И. Терентьева, 1980). На малой выборке с большим, средним и малым тимусом, включавшей по 20 детей в каждой из указанных групп, нами установлено, что диапазон колебания уровня лимфоцитов в 1 мкл периферической крови в периоде клинического благополучия у детей с малым тимусом составил 1700-2900, со средним – 2600 – 4600, с большим – 3700-5900.

### **Общая характеристика группы наблюдавшихся детей**

Под нашим непосредственным наблюдением находилось 69 детей (мальчиков – 43, девочек – 26), из которых у 46 (мальчиков 31, девочек 15) выявлялся большой тимус, у 11 (мальчиков 6, девочек 5) – малый и у 12 (мальчиков 5, девочек 7) – тимус средней величины. В группах детей с большим и малым тимусом почти половину составляли дети в возрасте до 4 лет, в группе детей с средней величиной тимуса их количество достигало  $\frac{3}{4}$  от всех детей данной группы.

Из пороков развития в группах детей с большим и малым тимусом у единичных пациентов были выявлены врожденные пороки развития (у девочки 2 лет с большим тимусом имел место порок развития сосудистой системы, осложнившийся синдромом портальной гипертензии, в группе детей с малым тимусом также у 1 девочки имела место врожденная гипоплазия щитовидной железы). Других врожденных пороков развития ни в указанных группах, ни в группе со средней величиной тимуса выявлено не было.

Тем не менее, в группе детей с большим тимусом у 1 ребенка 6 месяцев обратили на себя внимание крайне высокие показатели длины и массы тела, более чем в 2 раза превосходящие верхнюю границу референтных значений детей соответствующего возраста, у 5 детей данной группы обращала на себя внимание повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, а еще у 1 ребенка (девочка 4 лет) был диагностирован детский аутизм.

При анализе частоты заболеваний ОРИ, проведенном в группе детей с большим тимусом, после исключения из нее детей до 1 года (поскольку часть из них только впервые заболела ОРИ), группа часто болеющих детей составила 50% от всей группы наблюдения. В группе с малым тимусом к числу часто болеющих детей (ЧБД) были отнесены 6 из 11, включенных в данную группу. Из 12 детей, включенных в группу со средней величиной тимуса 2 ребенка по целому ряду косвенных признаков ранее могли иметь большой тимус, и именно они в этой группе относились к группе ЧБД; 6 детей из группы со средней величиной тимуса (в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет) заболели впервые; 4 детей данной группы болели не чаще 2 – 3 раз в год, что для этой возрастной категории практически является нормой.

Таким образом, несмотря на относительно малую выборку группа детей с большим тимусом и в данном наблюдении не имела особых отличий от всех других аналогичных детей, и прежде всего, это различие не касалось частоты возникновения ОРИ,

### **Новые маркеры функциональной активности тимуса**

**Количество лимфоцитов, содержащих ТРЭК.** Среди включенных в данное исследование пациентов, 31 (44,9%) имели большой тимус, 12 (17,4%) - маленький, 26 (37,7%) – средней величины. При проведении этой части работы наблюдавшиеся пациенты были разделены на две группы: дети, находившиеся в периоде клинического благополучия, и дети, страдавшие ОРИ с проявлениями острого обструктивного или острого необструктивного бронхита в разные периоды болезни. В свою очередь дети, не страдавшие в момент исследования никакими заболеваниями, по возрасту также были разделены на две группы:

1месяц – 4 года и 5 – 10 лет.

Все дети, у которых на момент исследования имелись ОРИ с проявлениями острого обструктивного или острого необструктивного бронхита, были объединены в одну возрастную группу, поскольку при проведении специальной проверки по содержанию в

их крови ТРЭК никаких различий по возрасту выявлено не было. Тем не менее, 5/6 детей этой группы были в возрасте от 1 месяца до 4 лет. Деление детей на группы проводилось на основании длительности течения болезни от ее начала.

Сведения, приведенные в табл. 6, отчетливо свидетельствовали, что у детей с большим тимусом в периоде клинического благополучия в циркулирующей крови содержалось значительно меньшее количество ранних мигрантов из тимуса, по сравнению с детьми с неувеличенным тимусом.

Таблица 6 - Содержание ТРЭК ( $M \pm \sigma$ ) в периферической крови детей разного возраста в крови с большим и неувеличенным тимусом в периоде клинического благополучия

Возраст пациентов	Число копий ТРЭК на 1000 лимфоцитов		Уровень значимости различия результатов, р
	дети с большим тимусом	дети с неувеличенным тимусом	
1 месяц – 4 года	11,15 ± 4,4 (n = 13)	22,7 ± 2,51 (n = 10)	< 0,001
5 – 10 лет	2,6 ± 0,3 (n = 3)	23,9 ± 7,1 (n = 6)	< 0,002

Более того, мы отметили, что при наличии в периферической крови ребенка в периоде клинического благополучия, количества копий ТРЭК, равного 15 и менее на 1000 лимфоцитов, возникает серьезное подозрение на существование у него большого тимуса.

При анализе сведений о содержании ТРЭК у практически здоровых детей с увеличенным и неувеличенным тимусом обращает на себя внимание, что только у детей с большим тимусом количество ТРЭК было менее 15 копий на 1000 лимфоцитов. Что касается более высокого уровня, то он был как у детей с увеличенным, так и у детей с нормальным тимусом. Поэтому уровень ТРЭК 15 копий и менее на 1000 лимфоцитов характерен только для детей с увеличенным тимусом и может свидетельствовать о снижении его функциональной активности.

При анализе сведений о содержании в периферической крови ТРЭК у детей на фоне ОРИ с явлениями обструктивного и необструктивного бронхита были получены другие результаты ( таблица 7).

Таблица 7 - Содержание ТРЭК ( $M \pm \sigma$ ) в периферической крови детей первого года жизни с большим и неувеличенным тимусом на фоне острой респираторной инфекции

Дни от начала болезни	Количество лимфоцитов, содержащих ТРЭК на 1000 лимфоцитов		Уровень значимости различия результатов, р
	дети с большим тимусом	дети с неувеличенным тимусом	
1 – 3	20,08 ± 5,4 (n = 11)	25,8 ± 7,8 (n = 4)	p > 0,05
4 – 7	48,6 ± 11,2 (n = 13)	47,9 ± 15,9 (n = 4)	p > 0,05
8 – 14	87,8 ± 14,2 (n = 5)	87,3 ± 16,8 (n = 3)	p > 0,05

Представленные результаты исследования свидетельствуют, что, во-первых, на фоне инфекционного процесса количество лимфоцитов, содержащих ТРЭК, значительно увеличивается и прогрессивно возрастает по мере приближения к выздоровлению. Это особенно ярко было выражено у детей с большим тимусом, у которых по сравнению с периодом клинического благополучия, количество лимфоцитов, содержащих ТРЭК увеличилось более, чем в 7 раз, в то время как у детей с неувеличенным тимусом их количество возросло лишь в 3,4 раза. Это указывает на способность детей с большим тимусом при необходимости компенсировать имеющуюся в периоде клинического благополучия недостаточность Т-лимфоцитов. В то же время это означает, что большой тимус у детей в экстренных ситуациях (на фоне инфекционного процесса, а, возможно, при любом стрессе) «работает» с большим напряжением, и при каких-то особых условиях может произойти «срыв» его компенсаторных возможностей.

### **Концентрация кортизола в крови детей с разной величиной тимуса.**

Литературные источники и собственные наши наблюдения показали, что у детей с большим тимусом обнаруживаются анатомически более маленькие, чем при среднем и маленьком тимусе, надпочечники. Это позволяет полагать, что малая величина надпочечников будет способствовать меньшему синтезу гормонов, в том числе такого гормона как кортизол.

При анализе архивных документов исследованию были подвергнуты сведения об уровне кортизола в крови 122 детей в возрасте 1 – 36 месяцев (8 детей с большим и 8 с неувеличенным тимусом в периоде клинического благополучия, 55 пациентов с большим и 61 – с неувеличенным тимусом в разные периоды ОРИ). Было установлено, что ни у одного обследованного пациента уровень кортизола крови не выходил за пределы референтных значений.

В наших собственных наблюдениях концентрация кортизола в сыворотке крови была определена у 37 детей (у 10 из которых исследование проводилось в периоде клинического благополучия, у 27 – на фоне течения ОРИ).

В результате было установлено, что из 27 детей, больных ОРИ, у 20 был выявлен большой тимус, у 7 – неувеличенный. Снижение уровня кортизола было обнаружено только у 1 из обследованных пациентов с увеличенным тимусом и 2 – с неувеличенным тимусом. У всех остальных обследованных детей концентрация кортизола была в пределах референтных значений.

**Концентрация ДГЭА-С в крови детей с разной величиной тимуса.** Концентрация этого гормона в сыворотке крови была определена у 36 детей (у 26 с большим тимусом, у 10 – с неувеличенным). Было установлено, что у всех детей первого года жизни вне зависимости от их состояния здоровья концентрация этого гормона в крови была в пределах референтных значений, что, согласно инструкции по определению концентрации данного гормона в сыворотке крови не противоречит нормативам для детей данной возрастной группы. При определении концентрации этого гормона в сыворотке крови 20 детей с большим тимусом, в возрасте старше 1 года, находившимися как в периоде клинического благополучия, так и в разные периоды ОРИ, у 19 (95%) она оказалась сниженной.

Помимо этого обратило на себя внимание то обстоятельство, что у всех детей, у которых наблюдалось снижение уровня кортизола, содержание ДГЭА-С находилось в

пределах референтных значений, а у тех детей, у которых был снижен уровень ДГЭА-С в пределах референтных значений находился кортизол. С учетом маленькой выборки делать серьезные выводы из этого наблюдения преждевременно, однако можно полагать, что у детей при формировании надпочечников ошибки морфогенеза могут коснуться разных зон коры надпочечников, что в целом способно отразиться на общем состоянии организма таких индивидов.

### **Выводы**

1. Перинатальные потери, ранняя неонатальная смерть, недоношенность, врожденные пороки развития ассоциируются с величиной тимуса индивидов. Врожденные пороки развития отчетливо ассоциируются с большим и малым тимусом, недоношенность с малым и средним тимусом. Гибель доношенных детей с тимусом средней величины в перинатальный период не превышала 2%.
2. Время возникновения летального исхода по отношению к акту родов также ассоциируется с величиной тимуса: у индивидов с малой и средней величиной тимуса летальный исход чаще возникает в антенатальном периоде, в то время как у индивидов с большим тимусом – в интра- или постнатальном.
3. У детей первых 4 – 5 лет жизни, имевших большой тимус, частота заболеваний инфекционной этиологии в условиях проводимой массовой вакцинации в основном ограничивалась острыми респираторными инфекциями (по клиническим данным, протекающим как вирусные), у детей с малым тимусом доминировали бактериальные инфекции
4. Проведенное исследование продемонстрировало, что несмотря на существование одинаковой анатомической и гистологической структуры тимуса разной величины, состояние здоровья детей с разной величиной этого органа имеет определенные различия. Очень высокая частота выявленных врожденных пороков развития, у перинатально погибших индивидов, позволяет допускать, что и сам большой тимус, возможно, относится к порокам развития или к генетически детерминированным состояниям.
5. Частота выявления врожденных пороков развития, перинатальные потери, существенно превышающие таковые у индивидов со средней величиной тимуса, частота возникновения острых респираторных инфекций у детей после рождения в 15 и более раз, превышающая таковые у детей с малым тимусом и тимусом средней величины, не позволяют расценивать детей, имеющих большой тимус, как не имеющих никаких особенностей в состоянии здоровья, по сравнению с детьми из популяции.
6. В периоде клинического благополучия к числу маркеров сниженной функциональной активности тимуса относится определяемое в крови методом ПЦР количество лимфоцитов, содержащих ТРЭК; при выявлении в циркулирующей крови ТРЭК в количестве 15 копий (и менее) на 1000 лимфоцитов, у пациента следует диагностировать сниженную функциональную активность этого органа. Косвенным маркером сниженной функциональной активности тимуса является концентрация в сыворотке крови ДГЭА-С. При снижении как в период клинического благополучия, так и на фоне течения инфекционного процесса (ОРИ), концентрации этого гормона в сыворотке крови ниже нижней границы референтных значений, у пациента следует диагностировать как снижение

функции коры надпочечников, так и сниженную функциональную активность тимуса.

- Использование в практической деятельности выявленных маркеров функциональной активности тимуса будет способствовать своевременному выявлению нарушения функциональной активности этого органа и своевременному проведению коррекции нарушенного состояния.

### **Практические рекомендации**

В связи с выявленным большим числом летальных исходов, наблюдающихся в интранатальном периоде у индивидов с большим тимусом, показано дородовое проведение УЗИ тимуса у плода и разработка тактики ведения родов у женщин, плоды которых имеют большой тимус.

В целях определения адекватной тактики ведения ребенка после рождения, в том числе профилактической вакцинации и дальнейшего медицинского сопровождения, показано включение исследования тимуса в стандарты ультразвуковой диагностики детей первых трех месяцев жизни; УЗИ тимуса целесообразно проводить в сроки 1 – 3 месяца после рождения до начала введения вакцин.

До начала проведения вакцинации у детей в возрасте 3 месяцев по показаниям целесообразно проводить исследование количества ТРЭК.

Выявление у ребенка большого тимуса и сниженного количества ТРЭК требует проведение тщательного анализа состояния здоровья с целью исключения скрытых пороков развития и своевременной коррекции нарушенного состояния.

У детей в возрасте старше 1 года с целью оценки функциональной активности коры надпочечников и тимуса показано определение ДГЭА-С в циркулирующей крови.

### **Список опубликованных работ**

- З.В. Смылова. Прогностическое значение лимфоцитопении в детском возрасте / Л.Г. Кузьменко, Н.М. Киселева, М.М. Нкане Нзола, З.В. Смылова // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2014. – Т.93, №2. – С. 140.
- З.В. Смылова. Подходы к диагностике лимфоцитопении и степени ее тяжести в детском возрасте /Л.Г. Кузьменко, З.В. Смылова, М.М. Нкане Нзола, Н.В. Антипова //Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16. – С. 16 – 21.
- З.В. Смылова. Оценка массы тимуса у детей разного возраста по данным ультразвукового сканирования /Л.Г. Кузьменко, Л.Ю., Неижко, З.В. Смылова, О.В. Быстрова, З.И. Эсмурзиева, С.И. Вахрушева, Н.Н. Ряхина, М.М. Нкане Нзола, М.Д. Удин // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2014. – Т.93, №3. – С. 56 – 61.
- З.В. Смылова. Новый подход к использованию тимопоэза при тимомегалии у детей //А.Д. Донецкова, М.Ф. Никонова, П.Д. Ваганов, З.В. Смылова, Л.Г. Кузьменко, М.В. Пащенко, Э.Ю. Яновская, А.А. Ярилин // **Иммунология.** – 2014. – Т.35, № 4. – С. 204 – 208.
- З.В. Смылова. Величина тимуса, внутриутробная инфицированность и пороки развития /Л.Г. Кузьменко, З.В. Смылова, Р.К. Агарвал //Электронный научно-

- образовательный Вестник «Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17. – С. 8 – 14.
6. З.В. Смыслова Новый маркер функциональной активности тимуса у детей? //Проблемы профилактической и восстановительной медицины: Материалы Международной научно-практической конференции. Москва, РУДН. – 2014.- С. 78 – 79
  7. З.В. Смыслова ДГЭА-С – маркер функциональной активности тимуса / Л.Г. Кузьменко, З.В. Смыслова // Материалы III Всероссийской научно-практической Конференции с международным участием Превентивная медицина 2015. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с социально значимыми заболеваниями». – 2015.
  8. З.В. Смыслова Тимус: прошлое, настоящее, будущее / Л.Г. Кузьменко, А.В. Симонова, М.Н. Киселёва, З.В. Смыслова, А.Д. Донецкова // **Аллергология и иммунология. – 2015. – Т.16. - №4 – С. 372-373.**

### Список сокращений

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат  
 ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки  
 КТТИ – кардио-тимико-тораальный индекс  
 ОАП – открытый артериальный проток  
 ОРИ – острые респираторные инфекции  
 ТРЭК – Т-рецепторные эксцизионные кольца  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ЧБД – часто болеющие дети

### Смыслова Зоя Владиславовна (Российская Федерация)

Методом сплошного исследования проведен анализ 200 протоколов патологоанатомического исследования перинатально умерших индивидов с разной величиной тимуса, а также анализ выписок 250 выписок из историй болезни детей первых 4 – 5 лет жизни среди которых были 100 выписок из историй болезни детей с большим тимусом, 100 – с средней величины, 50 – с маленьким тимусом. Выявлены большие перинатальные потери у индивидов, имевших большой и малый тимуса, в то время как среди индивидов со средней величиной тимуса летальные сходы, в основном наблюдались у недоношенных детей. У перинатально погибших индивидов с большим тимусом выявляется высокая частота врожденных пороков развития, интранатальной смерти и высокая склонность к возникновению ОРИ. Все это указывает, что детей с большим тимусом нельзя рассматривать как здоровых детей.

В целях определения величины тимуса у детей любого возраста можно использовать УЗИ этого органа, а ориентировочно- количество лимфоцитов в 1 мкл крови. В целях определения функциональной активности тимуса у детей любого возраста можно использовать определение количества копий ТРЭК на 1000 лимфоцитов, а у детей старше 1 года – количество копий ТРЭК и уровень ДГЭА-С.

**Smyslova Zoya Vladislavovna (Russian Federation)**

We have analyzed 200 postmortem reports of perinatally deceased individuals with different values of the thymus and 250 extracts from case histories of children 4 - 5 years old with a different size of the thymus. The majority of perinatal losses had occurred among individuals having large and small thymus, whereas among individuals with a mean size of thymus losses had occurred mainly in preterm infants. Perinatally deceased individuals with a large thymus had got a high incidence of congenital malformations, intrapartum death and a high tendency to occurrence of ARI. All this indicates that children with large thymus not be regarded as healthy children. In order to determine the magnitude of the thymus in children of any age can use ultrasound of the body and the number of lymphocytes in 1 ml of blood. We can use the definition of the number of lymphocytes with T-cell receptor excision circles for children of any age and the level of DHEA-S for children older than 1 year to determine the functional activity of the thymus gland.







Подписано в печать: 15.01.2016  
Объем: 1,0 п.л.  
Тираж 100 экз. Заказ № 678  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
119526, г.Москва, пр-т Вернадского, д.39  
(495) 363-78-90; [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)