

На правах рукописи

САМАРИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО - ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С
ТИМОМЕГАЛИЕЙ НА ФОНЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС В
ДИНАМИКЕ РОСТА**

14.00.09 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2004

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации"

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор

Матковская Тамара Васильевна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор

Кравец Елена Борисовна Иванова

доктор медицинских наук, профессор

Светлана Александровна

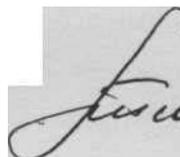
Ведущая организация - Кемеровская государственная медицинская академия

Защита состоится « ___ » _____ 2004 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208. 096. 02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г.Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г.Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан « ___ » _____ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

Общая характеристика работы

Актуальность. Тимомегалия у детей представляет собой одну из актуальных проблем современной педиатрии, в связи с высокой частотой встречаемости, заболеваемости, смертности и является распространенным состоянием в раннем онтогенезе (Т.В.Матковская 1991, J.Plum 1992, Л.Г.Кузьменко 1993, В.И.Рыбка 1996, А.М. Хамдан 2000, В.Н.Григорьева 2002). В основе тимомегалии (гипотимоза) лежит сложный механизм с иммунологическими, гормонально-регуляторными нарушениями и метаболическими расстройствами, изменениями в гипофизарно-гипоталамических отделах ЦНС (Т.Г.Курбанов 1985, Л.Г.Кузьменко 1993, V.Geenen 1993). Дисбаланс эндокринно-иммунного гомеостаза приводит к дисфункции различных систем организма, в том числе ЦНС. Лишь в отдельных публикациях указывается о взаимосвязи между тимусом и ЦНС, которые отличаются высокой чувствительностью к гипоксическому стрессу (Л.Г.Кузьменко 1993, П.Д.Ваганов и соавт. 2001, Ю.И. Барашнев 2002).

Данных о гармоничности и взаимосвязи физического, нервно-психического развития с функцией щитовидной железы в динамике роста у детей первого года жизни с тимомегалией в сочетании с перинатальным поражением ЦНС в литературе нет. Имеются отдельные данные о влиянии щитовидной железы на эти показатели у детей старше года (Н.А.Барабаш 1996г, П.Д.Ваганов и соавт. 2000г). Нет данных о более глубоком анализе темпов физического, нервно-психического развития у детей с тимомегалией в сочетании с перинатальным поражением ЦНС и зависимости их от возраста и степени увеличения тимуса. Недооценка указанных нарушений может задерживать благоприятную динамику физического и нервно-психического развития, течения тимомегалии.

Принимая во внимание неизученность, отсутствие комплексных работ по исследованию темпов физического, нервно-психического развития, поведения, функционального состояния щитовидной железы и показателей иммунитета при тимомегалии в сочетании с перинатальным поражением ЦНС у детей первого года жизни в динамике роста и в зависимости от степени гипотимоза в поликлинических условиях и представляется актуальным изучение этих вопросов.

Цель работы: Установить темпы физического и нервно-психического развития детей первого года жизни с тимомегалией на фоне перинатального поражения ЦНС и разработать иммунно-гормональную модель для ранней диагностики тимомегалии (гипотимоза) в условиях поликлиники.

Задачи исследования:

- 1.Оценить темпы физического развития детей с тимомегалией на фоне перинатального поражения ЦНС первого года жизни с учетом возраста и степени увеличения тимуса.
- 2.Исследовать нервно-психическое развитие у этих детей первого года жизни в зависимости возраста и степени тимомегалии.
- 3.Проанализировать параметры поведения в динамике роста детей с тимомегалией на фоне перинатального поражения ЦНС.
- 4.Провести исследование функции щитовидной железы у детей первого года жизни с тимомегалией на фоне перинатального поражения ЦНС, в зависимости от возраста и степени увеличения тимуса.

5. Разработать иммуно-гормональную дискриминантную модель ребенка с тимомегалией для ранней диагностики гипотимоза в условиях поликлиники.

Научная новизна: Впервые представлены темпы физического (ФР) и нервно-психического развития (НПР), поведения у детей первого года жизни с тимической недостаточностью в сочетании с перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС) в динамике роста, развития и зависимости их от степени тимомегалии. Найдены более измененные показатели поведения у детей с увеличенным тимусом в сочетании с ППЦНС, наиболее выраженные в первые три месяца жизни. Дана оценка ФР, НПР у этих детей и зависимость их от возраста, степени тимомегалии. Новым является комплексное изучение ФР, НПР и функции щитовидной железы в динамике роста у детей с тимомегалией. Подтверждением последнего являются установленные корреляционные взаимосвязи иммуно-гормональных нарушений и темпов роста и развития: прямая сильная связь между НПР и длиной тела, средняя - между массой тела и НПР и площадью поверхности тела и НПР, обратная средняя - между массой тела и трийодтиронином (Т₃), площадью поверхности тела и тироксином (Т₄), Т₃ с резким отличием от контрольной группы, где отмечается только обратная слабая связь между Т₃ и массой тела, длиной тела, а так же массо-ростовым соотношением и площадью поверхности тела.

Получены новые данные об изменениях в тиреостате у детей первого года жизни с тимомегалией, выражающиеся в повышении Т₃ на фоне снижения тиреотропного гормона (ТТГ). Показано, что содержание гормонов в крови у детей с увеличенным тимусом относительно возраста неодинаково, а уровень Т₃ и ТТГ зависят от степени увеличения тимуса.

Впервые, на основании выявленных иммуно-гормональных нарушений у детей с тимомегалией, выведена дискриминантная иммуно-гормональная модель для ранней диагностики гипотимоза в условиях поликлиники.

Практическая значимость. Практическое значение имеет обоснование ранней, более точной оценки динамики роста ФР, НПР и поведения детей с тимомегалией на фоне ППЦНС. Изменение параметров поведения (нарушение эмоционального состояния, засыпания, сна, аппетита, характера бодрствования, контакта и интереса к окружающему, наличие негативизма и индивидуальных особенностей), связано с сочетанным ППЦНС и тимомегалией и указывает на раннюю склонность к депрессивному состоянию.

В поликлинической практике нет параметров уровней Т₃, Т₄, ТТГ у детей первого года жизни с различной степенью тимомегалии в динамике роста, поэтому выявленные показатели в динамике роста помогут практическим врачам в диагностике отклонений функции щитовидной железы, а разработанная дискриминантная иммуно-гормональная модель ребенка с тимомегалией может быть использована для ранней диагностики гипотимоза в амбулаторных условиях.

Разработанные иммуно-гормональные критерии помогут практическим врачам в более точной ранней оценке и диагностике тимической недостаточности у детей с гипотимозом в условиях поликлиники, а так же в прогнозе ФР и НПР, поведения и выработке определенной тактики обследования и лечения этих детей, что может способствовать благоприятному клиническому течению тимомегалии в сочетании с ППЦНС и позволит снизить заболеваемость и смертность детей с увеличенным тимусом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности физического, нервно-психического развития и поведения у детей первого года жизни с увеличенным тимусом на фоне перинатального поражения ЦНС характеризуются "гетерохронным" темпом прироста показателей физического развития, отставанием в нервно-психическом развитии и нарушением поведения, зависящих от возраста и степени тимомегалии.
2. Во всех возрастных группах детей первого года жизни с тимомегалией на фоне перинатального поражения ЦНС определялись нарушения иммунитета и транзиторные изменения функционального состояния щитовидной железы, зависящие от степени тимомегалии с высокой степенью чувствительности, специфичности и прогностичности дискриминантной иммунно-гормональной модели.

Сведения о внедрении: Результаты работы используются в работе детского поликлинического объединения №2, поликлиники №3, ДДУ №90 г.Томска. Материалы диссертации, ее выводы и рекомендации применяются в учебном процессе для интернов-педиатров, студентов педиатрического факультета Сиб ГМУ.

Апробация работы: Основные положения работы представлены на заседаниях кафедры поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, докладывались и обсуждались на Всероссийских научно-технических конференциях "Энергетика: Экология. Надежность. Безопасность", медико-биологическая секция (Томск, 2001, 2002, 2003), на конференции "Здоровье детей - наше будущее" (Томск, 2004).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе в центральной печати 2. По результатам работы получено свидетельство интеллектуального продукта №72200300049, зарегистрированное ФГУП «ВНТИЦ» от 02.12.2003 г.

Структура и объем диссертации: Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, который содержит 194 отечественных и 52 зарубежных источника. Работа изложена на 159 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц, иллюстрирована 26 рисунком и 2 фотографиями.

Материалы и методы исследования:

Исследование детей проводилось в период с 1999-2003г.г. в возрасте от 1 до 12 мес в динамике роста. Основную группу составили 104 ребенка первого года жизни с увеличенным тимусом. Отбор детей производился методом случайной выборки из популяции детей, наблюдающихся при детской поликлиники №3. Критерием отбора детей с тимомегалией для исследования служило сочетание клинических проявлений тимомегалии, подтвержденных рентгенологическим исследованием грудной клетки в прямой и, при необходимости, в боковой проекции в 100% случаев. Рентгенография органов грудной клетки проводилась ранее при подозрении воспалительный процесс в легких с обнаружением тимомегалии. Рентгенологическая верификация тимомегалии проводилась путем определения кардио-тимико-торакального

индекса (КТТИ), соответственно степени тимомегалии на стандартных рентгенограммах грудной клетки в прямой проекции. При I степени увеличения тимуса $0,33 < \text{КТТИ} < 0,37$; при II степени $0,37 < \text{КТТИ} < 0,42$; при III степени - $\text{КТТИ} > 0,42$. В качестве контроля по всем параметрам обследовано 75 детей того же возраста. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту. Дополнительно для оценки ФР обследовано 200 здоровых детей и представлены центильные показатели.

ФР исследовалось с использованием методов соматоскопии, антропометрии, а так же следующих показателей: массо-ростовое соотношение (масса(кг)/рост(м)), процент долженствующей массы (Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, 2002), площадь поверхности тела, индекс Чулицкой (упитанности), стандартное отклонение Z-score по массе и длине тела, толщина подкожной жировой складки задней поверхности плеча над muse, triceps (мм) (И.М.Воронцов, Е.М.Фатеева, 1998).

НПР у детей определялось путем оценки следующих показателей психометрии: слуховой анализатор (СА), зрительный анализатор (ЗА), движения общие (ДО), движения руки (ДР), речь активная (РА) и понимание речи (ПР), навыки (Н), эмоции (Э), игры (И). Параметры поведения определялись путем изучения у детей эмоционального состояния, засыпания, сна, аппетита, характера бодрствования, контактности, интереса к окружающему, негативизма, индивидуальных особенностей: возбуждение, двигательные стереотипы, оральные автоматизмы и др. Затем проводилась качественно-количественная оценка НПР.

Для подтверждения иммунологической недостаточности, в условиях поликлиники были использованы скрининговые методики определения Т-лимфоцитов методом розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) и их субпопуляций теофиллинчувствительных и теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов методом непрямого розеткообразования с эритроцитами барана (ЕАС-РОК). Содержание сывороточных иммуноглобулинов (Jg) классов А, М, G определяли по методу радикальной иммунодиффузии в агаре по Mancini (1965). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с помощью метода селективной преципитации в 3,75% растворе ПЭГ-6000 (Ю.А.Гриневич, 1995; M.Digeon, 1977).

Функциональное состояние щитовидной железы детей исследовали путем определения концентрации ТТГ, Тз и Т4 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов "АлькорБИО" г.Санкт-Петербург. Забор крови у детей осуществлялся в утренние часы натощак из локтевой вены в пробирку. Оценка величины щитовидной железы у детей с тимомегалией проводилась методом пальпации и с помощью ультрасонографической вальюмометрии на аппарате "Toshiba SAZ-238" с использованием линейного датчика с частотой 7,5Мгц.

Полученные в ходе исследования результаты обработаны, при помощи пакетов SAS 8.0, Statistica 6.0. Были использованы следующие методы статистического анализа: расчет описательных статистик, сравнение частот по критерию Хи-квадрат, анализ альтернативных признаков по F-критерию Фишера, сравнение средних значений количественных показателей по критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Проверка на нормальность распределения показателей проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Сравнение значений показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, проводилось по непараметрическим критериям (U-критерий Манна-Уитни, критерий знаков). Для анализа

многомерных данных были использованы методы: однофакторный дисперсионный анализ и дискриминантный анализ. Взаимосвязь количественных признаков оценивалась по значению коэффициента g параметрической корреляции Пирсона. Выведена дискриминантная модель, с оценкой эффективности диагностического скринингового теста, осуществляемой с помощью таких критериев, как чувствительность (sensitivity, Se), специфичность (specificity, Sp), прогностическая ценность положительного результата (predictive value positive, PVP), прогностическая ценность отрицательного результата (predictive value negative, PVN).

Результаты исследования и обсуждение.

Анамнестические данные у детей с тимомегалией на фоне ПП ЦНС свидетельствуют о более частой встречаемости отягощенного биологического и социального анамнеза у $2/3$ детей, у их матерей акушерско-гинекологического анамнеза (22,1%), в контроле - 14,6%, патологии течения беременности и родов (50%), в контроле - в 7 раз реже.

При распределении детей с увеличенным тимусом по группам здоровья, чаще имела место ПБ группа здоровья - у 59 (56,7%) детей, остальные группы встречались с различной частотой: I группа - у 3 (3%) детей, ПА группа - у 5 (4,8%) детей, III группа - у 24 (23%) детей, IV группа - у 13 (12,5%) детей. В контрольной группе преобладала НА группа у 47 (62,7%) детей, с I группой было 20 (26,7%) детей, со ПБ - 8 (10,6%) детей.

Клинико-диагностическое исследование отобранной когорты детей первого года жизни с тимомегалией выявило наличие изменения роста, НПР и поведенческих реакций у 94,2% детей, синдрома сдавления тимусом жизненно важных органов - у 71,1%, тимико-лимфопролиферативный синдрома - у 100%, наряду с которыми обнаружены иммунные изменения и тенденция к эпизодическим изменениям функции щитовидной железы.

Увеличение тимуса I степени было у 33 (31,7%) детей, КТТИ = $0,35 \pm 0,002$), II степени - у 54 (51,9%), (КТТИ = $0,40 \pm 0,006$), III степени - у 17 (16,4%) детей (КТТИ = $0,45 \pm 0,004$).

Данные массы тела у 50,5% этих детей были нормальные, ниже нормы - у 12,4% детей, выше нормы - у 37,1% детей, в контрольной группе соответственно 48%, 6,7%, 45,3% детей. Нормальные показатели длины тела определялись у 66,7% детей основной группы, низкие - у 2,9%, высокие - у 30,4% детей, в группе сравнения соответственно - 81,3%, 2,7%, 16%. Были выведены центильные таблицы массы и длины тела на основании исследования 200 практически здоровых детей, без тимомегалии в динамике роста для оценки массо-ростовых показателей с помощью возрастной шкалы сигмального и центильного типа.

Анализ темпов ФР у детей с тимомегалией на фоне ПП ЦНС выявил "гетерохронный" характер массо-ростовых показателей. Средние показатели массы тела у детей с тимомегалией в возрасте 2 мес. ($5505,0 \pm 190,0$) достоверно ($p < 0,05$) отличались от массы тела детей контрольной группы ($4742,0 \pm 185,0$). Дети с тимомегалией имели достоверное ($p < 0,05$) повышение роста в 7 мес. ($71,8 \pm 1,3$ см), в контрольной группе соответственно - ($67,7 \pm 0,5$ см). Оценка массо-ростовых показателей у детей основной группы в зависимости от степени увеличения тимуса выявила, что чем выше степень увеличения тимуса, тем чаще имела место высокая масса тела и низкий рост, полученные массо-ростовые параметры связаны, вероятно, с нарушением нормального метаболизма (гормон-ткань). В динамике роста наблюдались

интенсивные прибавки массы тела до 4мес у всех детей с тимомегалией на фоне ПП ЦНС. Определялись различия между группой сравнения и детьми с увеличенным тимусом (у последних имела место тенденция к снижению массы тела в 3мес, 7мес, 8мес, 9мес, 11мес), что согласуется с данными [Т.В.Матковская, 1991; М.И.Мартынова, 1993].

Анализ окружностей головы и груди у детей основной группы по отношению к контролю достоверных различий не выявил.

Толщина подкожной складки задней поверхности плеча над *muse*, *triceps* (мм) у детей с тимомегалией была изменена чаще. Выше нормы исследуемый показатель был у 33,3% детей основной группы, в контроле - у 5,3%. В возрастном аспекте толщина подкожной складки у детей с тимомегалией определялась достоверно ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,05$, $p_4 < 0,01$, $p_5 < 0,05$) более высокой в 2 мес, 6 мес, 7мес, 10 мес, 11 мес. по отношению к контрольной группе.

Повышенное состояние питания по индексу Чулицкой, наблюдалось чаще (51%) у детей с тимомегалией, по сравнению с контролем (36,5%). Достоверные ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,05$, $p_4 < 0,01$, $p_5 < 0,05$) различия данного показателя отмечались в 1мес, 2мес, 6мес, 7мес, 11мес. По данным М.И.Мартыновой [1993] у детей первого года подобных наблюдений по индексу Чулицкой не отмечалось.

При анализе соотношения длины тела к возрасту выявлена тенденция к повышению *Z-scor.* длины тела ребенка относительно возраста к 7мес. и 10мес. жизни у детей с тимомегалией на фоне ПП ЦНС, в то время как в контроле данный показатель колебался в пределах нормы и был выше. Показатели *Z-scor.* массы тела ребенка к его длине выявили в основной и контрольной группе высокие прибавки до 4 мес, причем у детей с тимомегалией в данный возрастной период рассматриваемый показатель имел тенденцию к повышению. В возрасте 8мес, 9мес, 11мес. наблюдалось снижение данного показателя у детей с тимомегалией, Данных по исследованию этого показателя у детей с тимомегалией на фоне ПП ЦНС в литературе нет. Средняя величина *Z-критерия* массы ребенка к его длине у детей основной и контрольной группы к 1 году выравнивается.

Анализ качественно-количественной оценки НПР показал, что у детей основной группы чаще, чем в контроле встречалась II - у 70,2% детей, III - у 25% детей, в контроле соответственно - I группа - у 45,3%, II группа у 54,7%, а III и IV группы отсутствовали.

При рассмотрении структуры показателей НПР, дети с тимомегалией на фоне ПП ЦНС характеризовались в большей степени нарушением развития эмоциональной сферы (38,4%), снижением зрительного контроля за собственными действиями (25%), нарушением внимания, снижением слуховых ориентировочных реакций (18,3%) детей. В первые 3 мес. жизни детей обращал на себя внимание менее выраженный комплекс оживления, в большей мере, за счет снижения двигательной активности. Отставание по параметрам психометрии у детей является "тревожным сигналом" для педиатра в дальнейшем развитии ребенка. Данные отклонения в структуре психометрии у детей с увеличенным тимусом связаны с сочетанным ППЦНС и наличием гипотимоза. Заслуживает особого внимания отставание в развитии двигательной сферы (82,7%) (рис.1) и речевой активности (94,2%). Позднее, к 3,5-4 мес, начинали уверенно держать голову 7% детей основной группы, переворачиваться после 6 мес. 11,5% детей, сидеть к 8 мес. 2,9%, ползать

после 10 мес. 51,9% детей. Самостоятельно стали ходить после 14 - 18 мес. 20,2% детей.

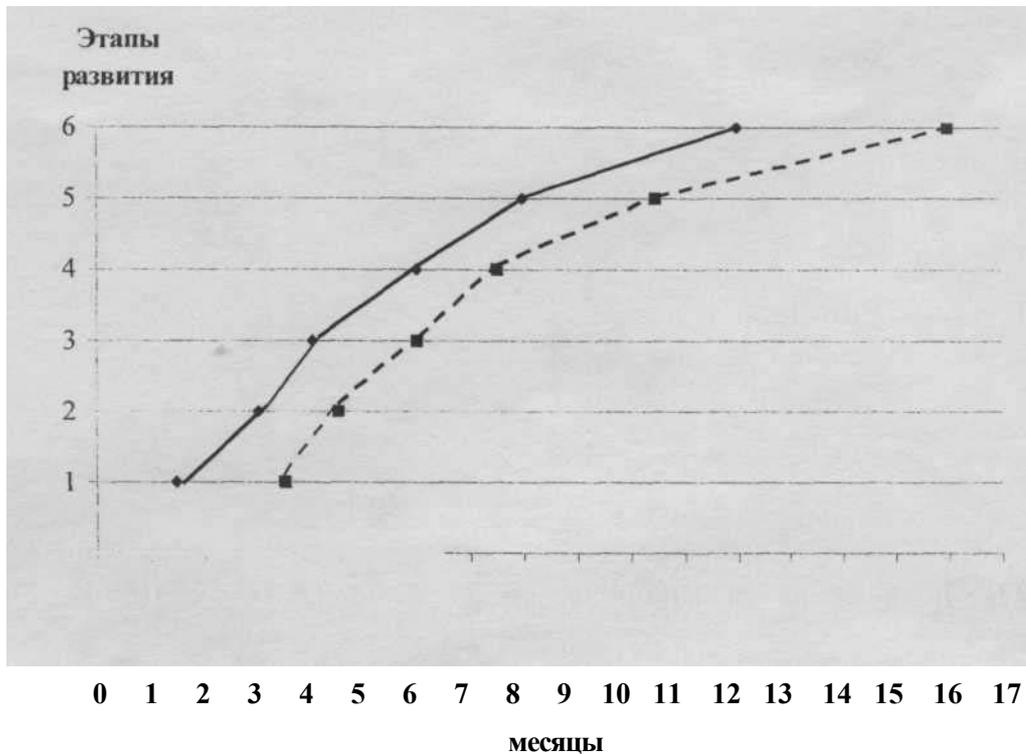


Рис. 1. Динамика локомоторных функций у детей.

Условные обозначения:

---- контрольная группа ---- основная группа

Этапы развития: 1 — лежа на животе удерживает голову под углом 45°; 2 — поднимает грудь, опираясь на руки; 3 — переворачивается; 4 - сидит без поддержки; 5 - ползает; 6 - хорошо ходит.

Следует отметить, что этапы развития локомоторных функций у этих детей были непоследовательны. Исследование локомоторных функций у детей раннего возраста, согласно данным М.И.Мартыновой (1993), указывают на сходные изменения. Анализа двигательной активности по этапам развития у детей с увеличенным тимусом в литературе не найдено.

Анализ этапов развития и становления речи (рис.2) у детей с увеличенным тимусом на фоне ПП ЦНС показал наличие отставания у 94,2% детей. Начали гулить к 4 мес. 42,3% ребенка, " лепет " появился к 9 - 10 мес. у 41,3% детей, отмечалась более грубая задержка становления активной речи. Речь начинала формироваться только к 14 - 17 мес. у 85,6% детей. В некоторых работах [Т.В.Матковская 1991, Л.Г.Кузьменко, М.И.Мартынова 1993] имеются данные о задержке становления активной речи, но анализа этапов развития речевой деятельности у детей с тимомегалией в литературе не найдено. При всех степенях гипотимоза преобладала II группа нервно-психического развития. Третья группа нервно-психического развития встречалась чаще при II степени увеличения тимуса. В литературе данных по этому возрасту не обнаружено. В контрольной группе нервно-психическое развитие у детей было выше.

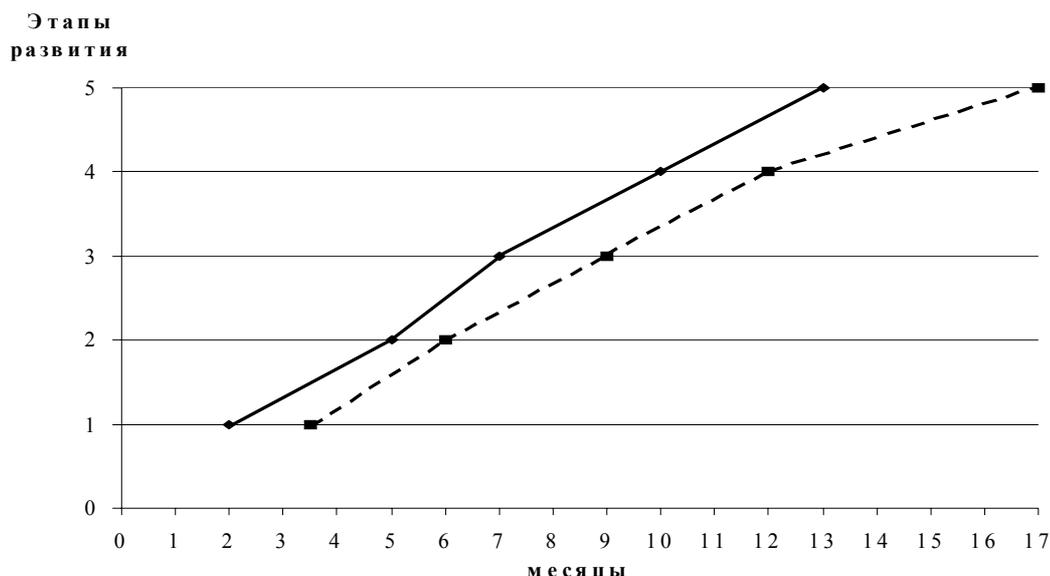


Рис.3. Динамика развития речи у детей.

Условные обозначения:

— контрольная группа - - - дети с тимомегалией

Этапы развития: 1 – ребенок гулит; 2 – поворачивается на голос, реагирует на свое имя; 3 – “лепет” по подражанию; 4 - произносит длинные певучие слоги (ма-ма-ма, па-па-па); 5 - произносит еще восемь слов кроме “мама” и “папа”.

На поведенческом уровне такими сопряженными с психикой и онтогенетическим созреванием мозга сферами у ребенка являются: эмоциональное состояние, засыпание, сон, аппетит, характер бодрствования, контакт и интерес к окружающему миру, негативизм, индивидуальные особенности: возбуждение, двигательные стереотипы, оральные автоматизмы и другие.

Наши данные по контрольной группе совпадают с результатами А.С.Батуева [2000]. В литературе данных о динамическом наблюдении поведения у детей первого года жизни на фоне ПП ЦНС не найдено. При рассмотрении параметров поведения у детей с увеличенным тимусом, отмечаются достоверные ($p < 0,001$) нарушения по всем показателям по сравнению с детьми группы контроля (рис.3). В возрасте от 1 до 3 мес у детей основной группы, по сравнению с контролем, наиболее выражена протодиссомния. Это более длительное и беспокойное засыпание у 21,2% детей ($p < 0,01$) и сон – у 23% ($p < 0,001$), нарушение эмоционального состояния – 19,2% ($p < 0,001$), аппетита – у 9,6% ($p < 0,01$), понижение контакта с окружающим миром – у 23,1% ($p < 0,001$) и интереса к окружающему миру – у 13,5% ($p < 0,01$), в контроле соответственно – у 3,8%, 1,9%, 0,9%, 0%, 2,9%, 0%.

Воспитательные воздействия и проведенное лечение (витамины группы В, препараты, улучшающие обменные процессы мозга, общий массаж и

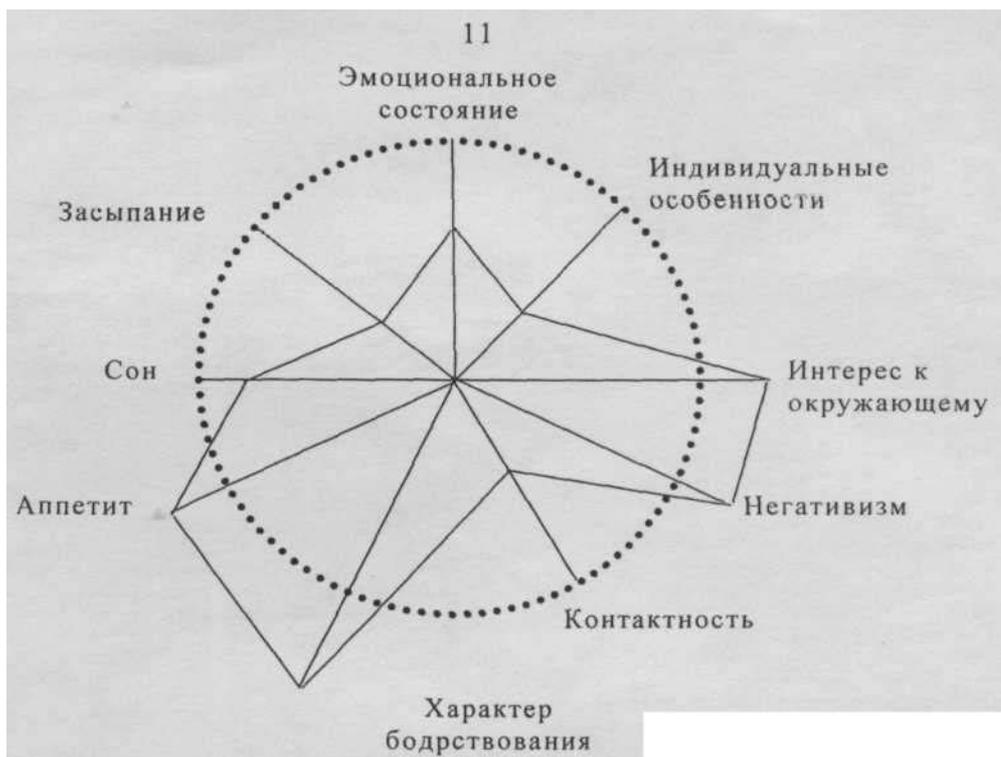


Рис.3.Параметры поведения у детей с тимомегалией по сравнению с контролем (%).
контрольная группа —^— - основная группа

электрофорез, тимоген, биостимуляторы) дало положительный эффект в развитии детей. В возрасте от 4 до 6 мес. у детей основной группы по отношению к детям контрольной группы достоверных различий в поведении не отмечено.

К 7 - 9 мес. несколько изменяются параметры поведения: вновь появляется, но в меньшем количестве нарушение сна у 13,5% детей основной группы ($p < 0,01$), негативные черты - у 12,5% ($p < 0,01$), в контроле соответственно - у 0,9%, 0,9% детей. Данные изменения в поведении у детей с тимомегалией можно объяснить законченным курсом лечения к 3 мес, и у части детей неправильным подбором игрушек и воспитанием этих детей. Проведен повторный курс терапии с рекомендациями по воспитанию.

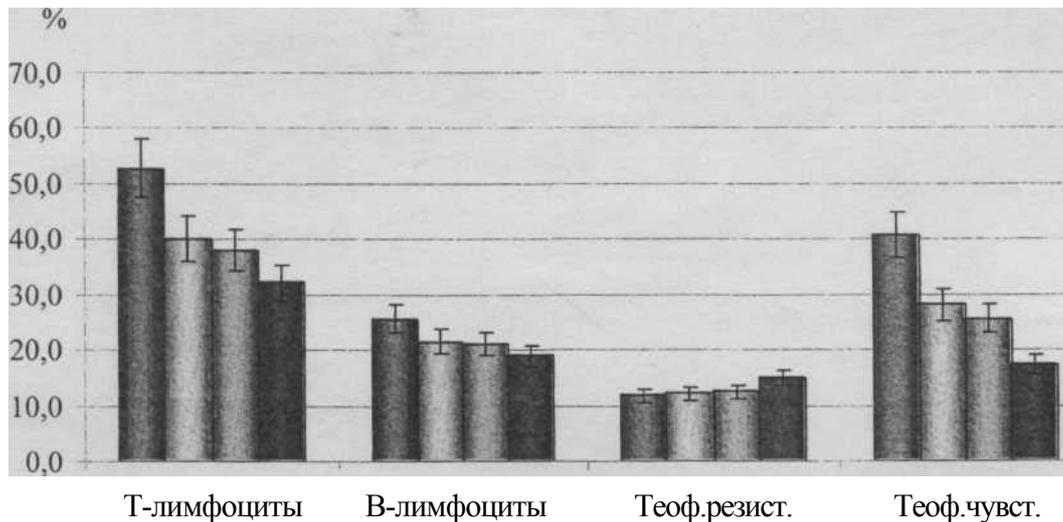
В возрасте от 10 до 12 мес. достоверных данных о нарушении поведения по отношению к контрольной группе детей не отмечается.

В динамике роста сохраняется угроза нарушений в поведении, что является серьезным показателем в развитии этих детей после года. Выявленные нарушения сна, аппетита, негативизма, контакта являются важными признаками ранней депрессии и недостаточных воспитательных воздействий, внимания и любви к собственным детям со стороны родителей.

Характерным для детей с тимомегалией являлся синдром нарушения иммунитета. При удовлетворительном самочувствии у 34,6% детей основной группы наблюдался длительный субфебрилитет (от 2 нед. до 6 мес). Выявлена внутриутробная инфекция (герпетическая и цитомегаловирусная) у части (8,7%) детей. Клинические проявления синдрома нарушения иммунитета включали аллергическую патологию у 64,4% детей в виде пищевой аллергии (74,6%) и аллергического дерматита (25,3%).

Проведенные скрининговые иммунологические исследования у детей основной группы в условиях поликлиники выявили достоверное ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,05$; $p_4 < 0,01$) снижение относительного количества общих Т-лимфоцитов (2-3мес - $41,1 \pm 2,4\%$; 4-6мес - $44,9 \pm 2,6\%$; 7-10мес - $43,5 \pm 2,6\%$; 11-12мес - $44,4 \pm 2,4\%$) и В - лимфоцитов (2-3мес - $20,9 \pm 0,7\%$; 4-6мес - $20,5 \pm 0,8\%$; 7-10мес - $20,5 \pm 1,00\%$; 11-12мес - $21,8 \pm 1,2\%$) во всех возрастных группах по сравнению с контролем соответственно Т-лимфоцитов - $56,1 \pm 0,8\%$; $56,3 \pm 0,7\%$; $56,8 \pm 1,3\%$; $59,0 \pm 0,6\%$ и В - лимфоцитов - $24,9 \pm 0,7\%$; $25,2 \pm 0,5\%$; $26,8 \pm 1,1\%$; $26,8 \pm 0,7\%$. Значимых различий между основной группой по абсолютному содержанию Т- и В - лимфоцитов не обнаружено. Выявлен дисбаланс иммунорегуляторных клеток. Содержание теofilлинчувствительных Т-лимфоцитов у детей с тимомегалией (4-6мес - $38,4 \pm 3,1\%$; 7-10мес - $32,4 \pm 2,5\%$; 11-12мес - $35,0 \pm 2,5\%$), достоверно ($p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,01$; $p_4 < 0,01$) снижено по сравнению с контролем соответственно (4-6мес - $46,7 \pm 1,8\%$; 7-10мес - $49,5 \pm 2,4\%$; 11-12мес - $50,3 \pm 3,5\%$), с незначительной тенденцией повышения теofilлинрезистентных Т-лимфоцитов.

Отмечена зависимость иммунных показателей (рис.4) от степени тимомегалии. Снижение процентного содержания Т-лимфоцитов ($40,2 \pm 3,1\%$), В-лимфоцитов ($18,9 \pm 1,1\%$), теofilлинчувствительных Т-лимфоцитов ($25,3 \pm 1,4\%$) определялось у детей при III степени тимомегалии в сравнении с контролем соответственно: $56,7 \pm 0,4\%$, $25,6 \pm 0,4\%$, $44,9 \pm 1,2\%$. Результаты исследований согласуются с данными литературы, свидетельствующими об изменениях клеточного иммунитета, отражающего нарушение процессов дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе, а также иммунологических ответных реакций у детей с тимомегалией [Л.Г.Кузьменко 1991, Т.В.Матковская 1991, П.Д.Ваганов 2001, И.И.Григорьева 2002, E.Bartoccioni 1990].



В Контроль Q 1 степень II степень III степень

Рис.4. Некоторые показатели клеточного звена иммунитета у детей основной группы с различной степенью тимомегалии

Тенденция к снижению или достоверно более низкий уровень содержания JgA, JgM и JgG и более высокое содержание ЦИК, отсутствие тенденции

повышения JgA, JgM с возрастом, определялась у детей основной группы во всех возрастах по сравнению с контролем. В возрасте 2-3мес наблюдалось достоверное ($p<0,05$) снижение уровня JgG и его повышение в 7-10мес, 11-12мес. у этих детей. Отмечено достоверное ($p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$ $p_4<0,05$) повышение уровня ЦИК у детей основной группы (2-3мес - $24,1 \pm 1,9\%$; 4-6мес - $29,4 \pm 3,0\%$; 7-10мес - $28,5 \pm 4,0\%$; 11-12мес - $33,3 \pm 9,3\%$) по сравнению с контролем (2-3мес - $11,8 \pm 2,2\%$; 4-6мес - $12,6 \pm 0,8\%$; 7-10мес - $18,0 \pm 2,6\%$; 11-12мес - $25,1 \pm 1,4\%$).

Найдено достоверное уменьшение содержания JgA у детей основной группы при всех степенях увеличения тимуса (рис.5). Уровень иммуноглобулина класса G при II степени тимомегалии и при III степени увеличения тимуса был достоверно ($p<0,001$) более низким. Содержание JgM отмечалось достоверно ($p<0,05$) сниженным при III степени тимомегалии по сравнению с контролем. Уровень ЦИК достоверно ($p<0,001$) нарастал с увеличением степени тимомегалии, но не превышал показатели колебаний контрольной группы.

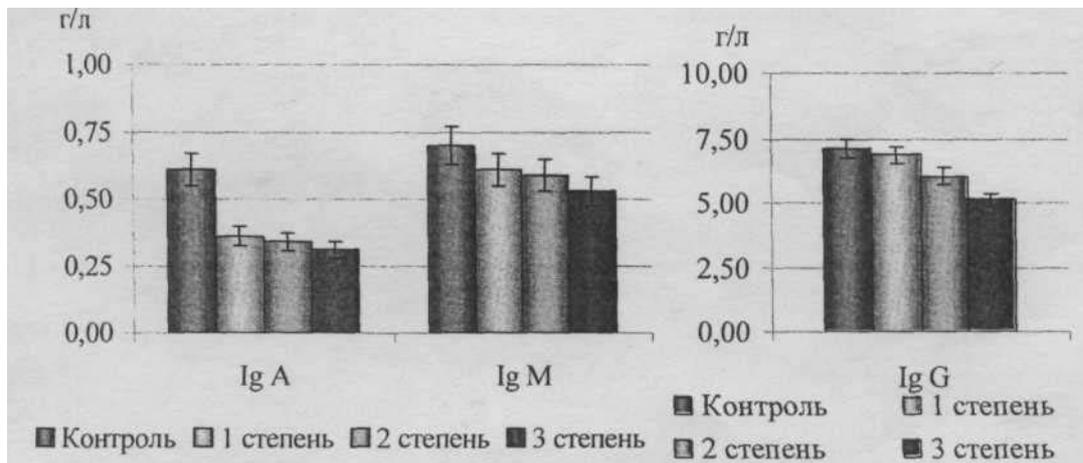


Рис.5. Некоторые показатели гуморального звена иммунитета у детей с различной степенью увеличения тимуса

В динамике роста детей первого года жизни с тимомегалией выявлены изменения функциональной способности щитовидной железы в виде достоверно сниженных показателей концентрации ТТГ, сочетающихся с повышением уровня Тз (табл.1). Данное сочетание в тиреостате наблюдалось во всех возрастных группах. Достоверная ($p_1<0,001$, $p_2<0,001$) разница по содержанию Тз у детей с тимомегалией и контрольной группы, имела место в возрасте 2-3мес. и 11-12мес. Та же тенденция отмечалась и в других возрастных группах. В группе контроля значимых различий по возрасту не найдено. Данных в литературе по содержанию Тз, Т4, ТТГ у детей первого года жизни с тимомегалией в возрастном аспекте нет.

Обнаружены значимые различия зависимости повышенной концентрации в плазме крови Тз и сниженного уровня ТТГ от степени увеличения вилочковой железы (табл. 2). Концентрация Тз ($3,4 \pm 0,1$ нмоль/л) при II степени тимомегалии у детей достоверно ($p<0,001$) повышалась по сравнению с контролем ($1,88 \pm 0,06$ нмоль/л). Сходные изменения уровня Тз ($3,8 \pm 0,3$ нмоль/л) наблюдались при III степени увеличения тимуса.

Таблица 1
Содержание Т₃ (нмоль/л), Т₄ (нмоль/л), ТТГ (мМЕ/л) в плазме крови в целом и зависимость от
возраста в исследуемых группах (М±σ)

| Возраст в мес. | Группы детей | | | | | |
|----------------|--------------------------|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------|
| | Т ₃ (нмоль/л) | с тирометабелей Т ₄ (нмоль/л) | ТТГ(мМЕ/л) | Т ₃ (нмоль/л) | контрольная Т ₄ (нмоль/л) | ТТГ(мМЕ/л) |
| 1-12 | 3.09±0.096 *** | 127.32±1.55 * | 0.9110.05 *** | 1.8810.06 | 121.0212.43 | 1.6610.05 |
| 1 | 3.2510.25 | 135.49±3.68 ** | 0.8910.17 *** | ----- | 84.7411.03 | 1.6010.30 |
| 2-3 | 3.52±0.16 *** | 129.41±3.41 ** | 0.7810.09 *** | 2.0610.13 | 120.7815.66 | 1.6110.08 |
| 4-6 | 3.06±0.20 *** | 126.8313.51 | 0.85±0.10 *** | 1.8410.09 | 122.0614.03 | 1.7510.09 |
| 7-10 | 2.98±0.21 ** | 126.36±2.68 | 0.92±0.10 ** | 1.7610.04 | 120.7013.64 | 1.5810.11 |
| 11-12 | 2.27±0.17 * | 120.5813.86 | 1.3310.13 | 1.7610.07 | 118.3213.05 | 1.56±0.10 |

обозначены достоверные величины по отношению к контролю:

* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

π " достоверная величина при сравнении значений по возрастным группам - p<0,001

Сравнение уровня ТТГ при I степени ($1,1 \pm 0,1$ мМЕ/л), при II степени ($0,8 \pm 0,1$ мМЕ/л); при III степени ($0,7 \pm 0,1$ мМЕ/л) увеличения тимуса у детей показало достоверно низкие эти показатели по сравнению с контролем.

Таблица 2

Уровень Т₃ (нмоль/л), Т₄ (нмоль/л) и ТТГ (мМЕ/л) в плазме с различной степенью тимомегалии

| Показатель | Степени тимомегалии | | | | | | F | P |
|----------------|---------------------|------------------|----|------------------|----|-------------------|-------|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | | |
| | п | M ± m | п | M ± m | п | M ± m | | |
| Т ₃ | 33 | 2,3 ± 0,1 | 56 | 3,4 ± 0,1 *** | 16 | 3,8 ± 0,3 *** | 30,27 | 0,001 |
| Т ₄ | 33 | 123,3 ± 2,4 | 56 | 127,8 ± 2,3 | 15 | 135,1 ± 2,4 * | 3,06 | 0,05 |
| ТТГ | 33 | 1,1 ± 0,1 *** | 56 | 0,8 ± 0,1 *** | 15 | 0,7 ± 0,1 * ♦* | 6,61 | 0,01 |

Условные обозначения:

p - достоверность различий в сравнении с группой контроля:

* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

F - значение критерия Фишера для дисперсионного анализа

Корреляционная обработка материала показала зависимость содержания Т₃ от возраста (рис.6). Более высокие показатели определялись в возрасте 2-3 мес. Это еще раз подтверждает компенсаторный выброс гормонов в ответ на какие-то пре- и (или) постнатальные факторы, с дальнейшим выравниванием функциональной активности щитовидной железы. Выявленная методом корреляции, слабая непрямая связь Т₃ и Т₄ с массо-ростовыми показателями и площадью поверхности тела подтверждает влияние функциональной способности щитовидной железы на рост детей с увеличенным тимусом.

С учетом иммунно-гормональных нарушений у детей с тимомегалией, разработана дискриминантная модель на основе параметров оценки функционального состояния щитовидной железы и иммунного статуса. В результате проверки работы иммунно-гормональной модели, наблюдается информативное определение детей с тимомегалией в 99%.

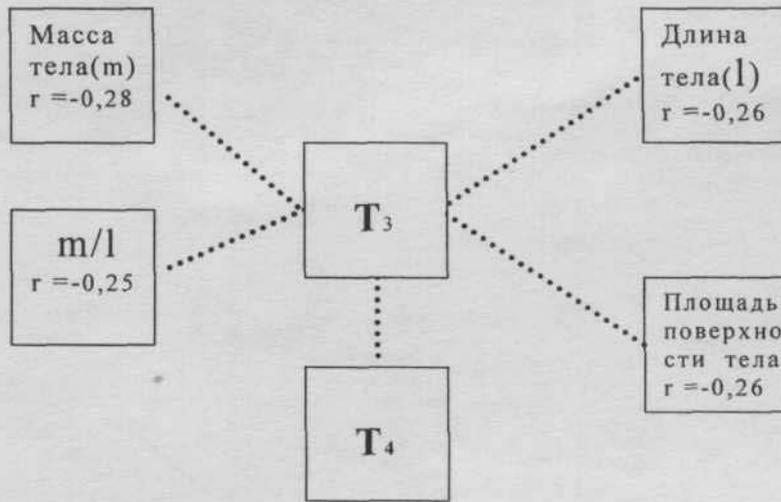
Обща

я

эффективность модели составляет 82,88%, чувствительность - 54,5%. Это позволяет проводить раннюю диагностику тимомегалии и прогнозировать течение гипотимоза в условиях поликлиники.

Таким образом, дети с тимомегалией в сочетании с перинатальным поражением ЦНС характеризуются более низким уровнем здоровья с преобладанием ПБ группы здоровья, "гетерохронным" темпом прироста параметров физического развития, отставанием в нервно-психическом развитии, более измененными показателями поведения в динамике роста, низким содержанием Т-, В-лимфоцитов, теофиллинчувствительных лимфоцитов, JgA, JgM, JgG, в сочетании с повышенным содержанием теофилинрезистентных лимфоцитов и ЦИК, с тенденцией к снижению уровня ТТГ и повышению Т₃, наиболее выраженные у детей с увеличением тимуса III степени. Наряду с вышеизложенным, отмечены более значимые корреляционные связи всех показателей. Выведенная иммунно-гормональная модель характеризовалась высокой прогностичностью, специфичностью, эффективностью и чувствительностью.

КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА



ОСНОВНАЯ ГРУППА

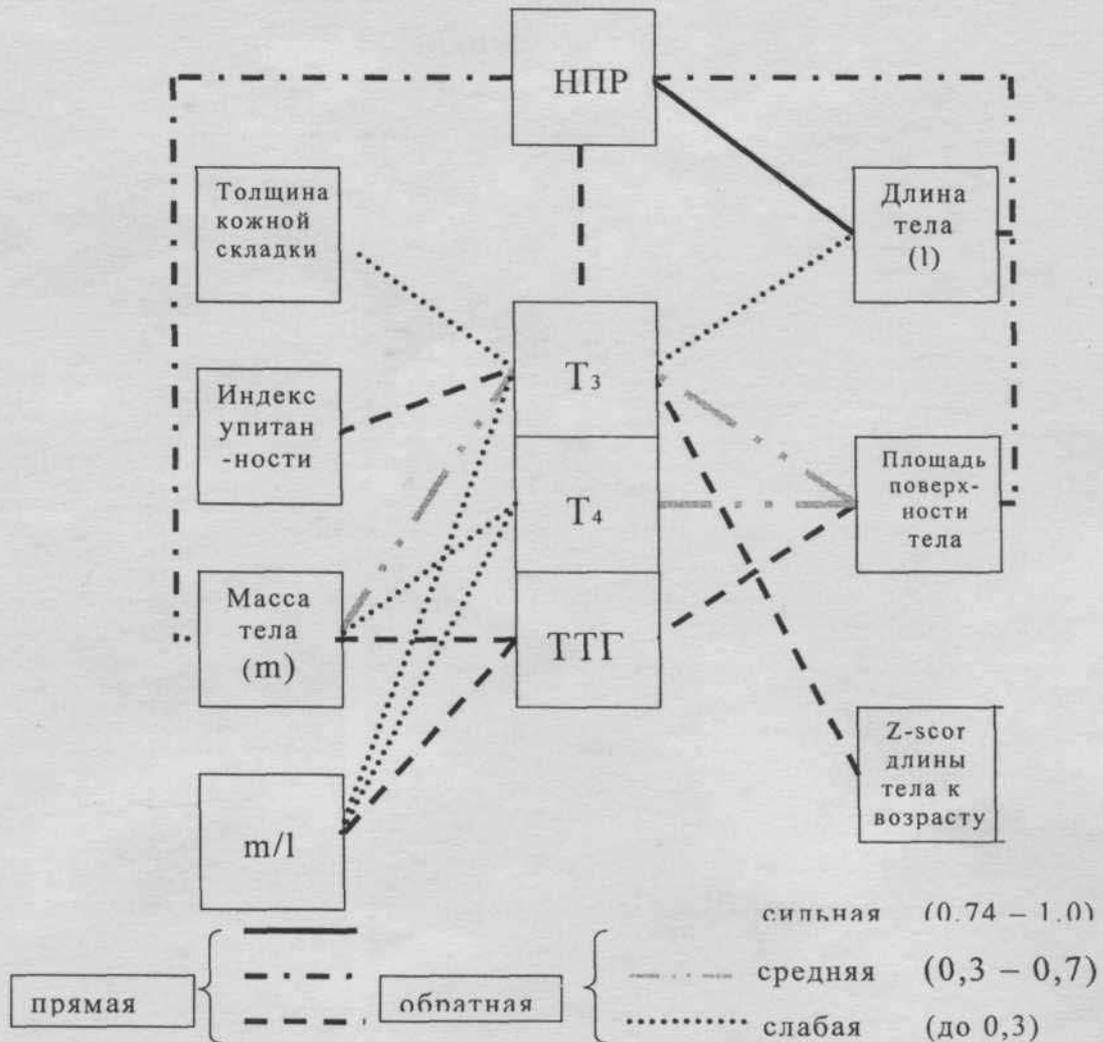


Рис.6. Схема корреляционных связей у детей.

Выводы:

1. Параметры физического развития (масса тела, длина тела, окружности головы и груди, площадь поверхности тела, Z-score, толщина подкожной складки, индекс упитанности) у детей первого года жизни с увеличенным тимусом на фоне перинатального поражения ЦНС зависели от возраста, степени тимомегалии и "гетерохронно" менялись в динамике роста.
2. Уровень нервно-психического развития в динамике роста у детей первого года жизни с тимомегалией на фоне перинатального поражения ЦНС, определялся более низким, чем в контроле, в большей степени, за счет изменения эмоциональной сферы, зрительного контроля, слуховых ориентировочных реакций, локомоторных функций и зависел от степени тимомегалии.
3. Выраженные нарушения в поведении (снижение эмоций, сна, аппетита, интереса к окружающему миру) детей первого года жизни с увеличенным тимусом на фоне перинатального поражения ЦНС наблюдались в первые три месяца жизни, с уменьшением их к году.
4. Во всех возрастах у детей основной группы отмечались транзиторные изменения функции щитовидной железы (повышение уровня Т₃, снижение - ТТГ), зависящие от возраста и степени тимомегалии. Определены различия в корреляционных взаимосвязях показателей у детей основной и контрольной группы.
5. Для ранней диагностики тимомегалии разработана иммунно-гормональная модель ребенка с тимомегалией первого года жизни, характеризующаяся повышением уровня Т₃, снижением концентрации ТТГ, снижением общих Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, обладающих хелперной активностью, повышением Т-лимфоцитов с супрессорной активностью, снижением иммуноглобулинов А, М, G, с высокой чувствительностью модели, специфичностью, ее эффективностью и прогностичностью.

Практические рекомендации:

1. Разработанные центильные таблицы по массо-ростовым показателям здоровых детей первого года жизни могут быть использованы врачами и медицинскими сестрами в условиях поликлиники и стационарах детских больниц.
2. Предложенная схема диспансерного наблюдения детей с тимомегалией на фоне перинатального поражения ЦНС в связи с найденными нарушениями нервно-психического развития, поведения, иммунно-гормонального статуса у этих детей предусматривает систематическое наблюдение в течение первых двух лет жизни: на первом году невролога - 1 раз в мес и педиатра - 1 раз в мес; на втором году жизни: педиатра-1 раз в мес, невролог - 1 раз в 3 мес, эндокринолог -1 раз в 6 мес, иммунолог - 1 раз в 6 мес, консультация психолога на первом году жизни - 2 раза. Сравнение уровня ТТГ ($1,1 \pm 0,1$ мМЕ/л) при I степени, при II степени - $0,8 \pm 0,1$ мМЕ/л; при III степени - $0,7 \pm 0,1$ мМЕ/л увеличения тимуса у детей было достоверно низким по сравнению с контролем. (4-6мес, 11-12мес), а затем 1 раз в год.
3. Рекомендована ранняя, в 3 мес, консультация детского психолога для выработки устранения склонности к раннему депрессивному состоянию, в связи с выявленными нарушениями параметров поведения у детей с увеличенным тимусом. Интеллектуальный продукт №72200300049 от

02.12.2003 г.«Способ оценки нервно-психического развития детей первого года жизни».

4. Для ранней диагностики (первые три мес. жизни) гипотимоза необходимо учитывать следующие признаки: отставание в нервно-психическом развитии и нарушение поведения, наличие симптомов сдавления тимусом жизненно важных органов, с учетом иммунно-гормональной модели (повышение Тз, снижение ТТГ, снижение Т-лимфоцитов и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, повышение теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов) с рентгенологическим или УЗИ подтверждением увеличения тимуса.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1.Здоровье детей в зоне экологического риска. //В кн.: Энергетика. Экология. Надежность. Безопасность. Материалы V Всероссийской научно-технической конференции./ Томск. - 1999. - С.238. (Соавт. М.П.Цыганкова, С.А.Суханова, В.Д.Чекеева, Н.А.Барабаш).

2.Здоровье детей радиационно-химического следа: Методы оценки и механизмы нарушения его. //Материалы межрегиональной научной конференции Сибири и Дальнего Востока, посвященная 150-летию со дня рождения академика И.П.Павлова./ Томск. - 1999. - С.112-113. (Соавт. Т.В.Матковская, С.А.Суханова, В.Д.Чекеева, Н.А.Барабаш, О.О.Каминский, М.П.Цыганкова).

3.Гастропатология у детей разного возраста в районе радиационно-химического загрязнения.// Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии./Томск. - 2000. - №10. - С.170-171 .(Соавт. Т.В.Матковская, В.Д.Чекеева, Н.И.Адищева, М.П.Цыганкова).

4.Показатели физического и нервно-психического развития у детей городского и сельского населения. // Сборник научных статей. Конф.: Здоровье детей - наше будущее. / Томск. - 2001. - С.35-36. (Соавт. А.В.Гринева, С.В.Барановская, Г.Д.Гусева).

5.Физическое и нервно-психическое развитие у детей первого года жизни, в зависимости от функции щитовидной железы.// В кн.: Энергетика. Экология. Надежность. Безопасность. Материалы VIII Всероссийской научно-технической конференции. /Томск.-2002.-С. 160-161. (Соавт. Т.В.Матковская)

6.Влияние гестозов и отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза на физическое и нервно-психическое развитие детей первого года жизни.// Сборник материалов научно-практической конференции Гестоз - проблемы и решения. / Томск.-2002.-С. 20-21.

7.Динамика нервно-психического развития и поведения детей с тимомегалией.// В кн.: Энергетика. Экология. Надежность. Безопасность. Материалы IX Всероссийской научно-технической конференции. /Томск.- 2003. - С.210-213. (Соавт.Т.В.Матковская).

8.Зависимость функции щитовидной железы у детей раннего возраста с тимомегалией. //Актуальные проблемы медицины и биологии. Сборник научных работ. Вып. №2.Сиб.ГМУ. /Томск.-2003. - С.259.

9.Профилактика риска течения и реабилитация бронхолегочных заболеваний у детей.// International journal on immunorehabilitation./ Antalia.- 2003. - № 1. - С.56. (Соавт. Т.В.Матковская, Н.А.Барабаш, А.А.Ильиных, Ю.И.Сальник).

10.Возрастные аспекты поведенческих реакций у детей с гипотимозом. //Сборник научных статей IV межрегиональной научно-практической конференции: Здоровье детей - наше будущее./ Томск.- 2004. - С.39-41.

Список сокращений:

ФР - физическое развитие

НПР - нервно-психическое развитие

ПП ЦНС - перинатальное поражение центральной нервной системы

Тз - трийодтиронин

Т4 - тироксин

ТТГ - тиреотропный гормон

Jg - иммуноглобулины

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

Теоф.чувст. - теофиллинчувствительные Т-лимфоциты

Теоф.резист. - теофиллинрезистентные Т-лимфоциты

СА - слуховой анализатор зрительный анализатор

ЗА - зрительный анализатор

ДО - движения общие

ДР - движения руки

РА - речь активная

ПР - понимание речи

Н - навыки

Э - эмоции

И - игры

