

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК 616.24 – 002 – 07 – 08 – 053.3(043.3)

Плахута Валентина Анатоліївна

**Клініко – прогностичні показники несприятливого перебігу
негоспітальних пневмоній у дітей раннього віку з тимомегалією**

14.01.10 – педіатрія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник д. мед. н., професор,

завідувач кафедри педіатрії

післядипломної освіти

з курсами ПП та ДІ

Сміян Олександр Іванович

СУМИ – 2012

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	3
Вступ.....	4
Розділ I. Огляд літератури.....	6
1. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та клініку негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку.....	6
2. Клініко-морфологічна характеристика та роль пептидів за грудинної залози в нормі та при патології у дітей раннього віку	15
Розділ II. Об'єкт та методи дослідження.....	27
1 Загальна характеристика обстежених дітей.....	27
2 Методи дослідження.....	27
Розділ III. Вплив модифікуючих факторів на виникнення негоспітальних пневмоній у дітей.....	29
Розділ IV. Особливості клінічного перебігу гострих негоспітальних пневмоній на сучасному етапі.....	33
Розділ V. Аналіз проведеного лікування дітей на гостру пневмонію з тимомегалією.....	42
Розділ VI. Аналіз та обговорення отриманих результатів.....	43
Висновки.....	46
Практичні рекомендації.....	47
Список публікацій та виступів.....	48
Список використаних джерел.....	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГП – гостра пневмонія

ТМ – тимомегалія

ДН – дихальна недостатність

ЗДА – залізодефіцитна анемія

КТТІ – кардіо-торако-тимічний індекс

ЦНС – центральна нервова система

Zn – цинк

ЗАК – загальний аналіз крові

ГРІ – гостра респіраторна інфекція

СМДКЛ – Сумська Міська Дитяча Клінічна Лікарня

УЗД – ультразвукове дослідження

ОГК – органи грудної клітини

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ВСТУП

Актуальність теми

На сучасному етапі пневмонія являється однією з найпоширеніших серед соматичної патології, та характеризується високим рівнем летальності, у зв'язку з чим домінує серед набутих причин смертності у дітей раннього віку, поступаючись лише перинатальній патології і вродженим вадам розвитку[1], не зважаючи на існуючі методи діагностики та лікування, саме тому ця проблема являється актуальною як з медичної, так і з соціальної точки зору. Велике значення для прогнозу даного захворювання, характеру його перебігу, розвитку ускладнень та одужання має здатність дитячого організму до імунної відповіді.

Імунна система з її центральним органом за грудинною залозою поряд із нервовою і ендокринною системами є інтегруючою, відповідальною за збереження постійності внутрішнього середовища, особливо організму дитини у ранньому віці [2]. Основну увагу при вивченні патології бронхолегеневої системи у дітей раннього віку приділялось синдрому збільшеної за грудинної залози [3, 4].

Відомо, що дисфункція імунної системи у ряді випадків за умов порушень гормонального гомеостазу дитини призводить до ускладненого та важкого перебігу патології у дітей раннього віку [5, 6].

Отже, сучасні літературні дані дозволяють сформулювати думку щодо необхідності подальшого дослідження тимусу при патології бронхолегеневої системи дітей раннього віку [7].

Мета дослідження

Дослідити значення факторів ризику, особливості клінічного перебігу та параклінічних методів діагностики пневмоній у дітей раннього віку із патологією тимуса.

Задачі роботи:

1. Вивчити модифікуючі фактори ризику розвитку пневмонії та тимомегалії за даними СМДКЛ.
2. Виявити залежність виникнення пневмонії на фоні тимомегалії від віку та статі дітей, встановити роль соціально-побутових умов, віку батьків, перебігу вагітності та пологів, ускладнень неонатального періоду, характеру вигодовування та сезонності як факторів ризику розвитку пневмонії у дітей з тимомегалією.
3. Оцінити значення лабораторних (клінічний аналіз крові) та інструментальних (рентгенологічного) методів дослідження в алгоритмі діагностики тимомегалії.

Об'єкти дослідження

1. Діти хворі на пневмонію без тимомегалії віком від 1 місяця до 3 років (група порівняння).
2. Діти від 1 місяця до 3 років, хворі на гостру позагоспітальну пневмонію з тимомегалією (основна група).

Методи дослідження

- Загально-клінічні методи дослідження.
- Лабораторні методи дослідження.
- Інструментальні методи дослідження.
- Аналітико-статистичні методи дослідження.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та клініку негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку

Однією з частих форм ураження органів дихання є пневмонія. В останні роки спостерігається ріст кількості людей, які хворіють пневмонією, особливо серед дітей, що проживають у великих містах. У першу чергу це пов'язано з тим, що організм дитини більш чутливий до зростаючого навантаження різними ксенобіотиками, алергенами, мікрофлорою й іншими агресивними факторами несприятливого екологічного середовища мегаполіса [8].

Відповідно до експертної оцінки вважається, що показник захворюваності гострою пневмонією коливається від 4 до 20 випадків на 1000 дітей у віці від 1 місяця до 15 років [8]. Зараз пневмонія залишається однією з головних причин дитячої, насамперед, малюкової смертності.

Незважаючи на значні досягнення в розробці нових антибактеріальних, противірусних, протигрибкових препаратів, проблема успішного лікування пневмонії остаточно не вирішена й до тепер є однією з актуальних в практичній педіатрії. Триваючий ріст захворюваності й летальності свідчить про недостатнє використання тільки антибактеріальної терапії при цій патології.

У частини хворих з ГП однією з ланок патогенезу захворювання є патологічні реакції імунної системи. В той же час відомо, що дітям з тимомегалією властиві прояви імунологічної недостатності. Отже, зважаючи на вище зазначене, подальше вивчення взаємозв'язку тимомегалії та ГП у дітей з метою обґрунтування їм адекватної терапії є актуальною проблемою [2].

Найбільш частими збудниками пневмонії у дітей і підлітків є *Streptococcus pneumoniae* (у 20-60% випадків); *Mycoplasma pneumoniae* (у 5-50% випадків); *Chlamydia pneumoniae* (у 5-15% випадків); *Chlamydia trachomatis* (у 3-10% випадків); *Haemophilus influenzae* (у 3-10% випадків); *Enterobacteriaceae* (у 3-10% випадків); *Staphylococcus aureus* (у 3-10% випадків); *Streptococcus pyogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* та ін. (рідко). Слід зазначити, що етіологія пневмоній у дітей і підлітків тісно пов'язана з віком дитини [9, 10, 11, 12].

У перші шість місяців життя етіологічна роль пневмокока і гемофільної палички незначна, оскільки від матері внутрішньоутробно передаються антитіла до цих збудників. У цьому віці *E. coli*, *K. pneumoniae* і *S. aureus* як причина пневмонії грають провідну роль. Вони обумовлюють найбільш важкі форми захворювання у дітей, що ускладнюються розвитком інфекційно-токсичного шоку і деструкції легенів. Інша група пневмоній в цьому віці - пневмонії, викликані атиповими збудниками, в основному *C. trachomatis*, інфікування якою відбувається від матері або інтранатально/антенатально (рідко), або в перші дні життя.

Починаючи з 6-місячного віку і до 6-7 років включно пневмонії в основному викликаються *S. pneumoniae*, на який доводиться до 60% усіх випадків пневмонії. Нерідко при цьому висівається також безкапсульна гемофільна паличка. *H. influenzae* тип b виявляється рідше, в 7-10% випадків, і обумовлює, як правило, важкі пневмонії, ускладнені деструкцією легенів і плевритом [10,11].

Захворювання, викликані *S. aureus* і *S. pyogenes*, зазвичай ускладнюють важкі вірусні інфекції, такі як грип, вітряна віспа, кір, герпетична інфекція, і не перевищують по частоті 2-3%. Пневмонії, викликані атиповими збудниками, у дітей цього віку обумовлені в основному *M. pneumoniae* і *C. pneumoniae*. Слід зазначити, що роль *M. pneumoniae* як причини пневмонії у

дітей останніми роками явно зростає. В основному мікоплазменна інфекція починає діагностуватися на друго-третьому році життя. *S. pneumoniae*, як причина пневмонії, виявляється в основному після п'яти років [8].

Етіологія пневмоній у дітей старше за сім років практично не відрізняється від такої у дорослих. Найчастіше пневмонії викликають *S. pneumoniae* (до 35-40% випадків), *M. pneumoniae* (23-44% усіх випадків), *S. pneumoniae* (15-30% випадків). *H. influenzae* тип b і такі збудники, як *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli* та ін.). *S. aureus* практично не виявляються.

Віруси можуть бути як самостійною причиною захворювання, так і створювати вірусно-бактерійні асоціації. Найбільше значення має респіраторно-синтиціальний (РС) вірус, який зустрічається приблизно в половині випадків захворювання вірусної і вірусно-бактерійної природи; у чверті випадків причиною захворювання є віруси парагрипу 3 і 1 типів. Віруси грипу А і В і аденовіруси грають невелику роль. Рідко виявляються риновіруси, ентеровіруси, коронавіруси. Описані також пневмонії, обумовлені вірусами кору, краснухи, вітряної віспи. Слід підкреслити, що окрім самостійної етіологічної значущості, респіраторно-вірусна інфекція являється у дітей раннього і дошкільного віку практично обов'язковим фоном для розвитку бактерійного запалення[11,12].

Особливо варто сказати про пневмонії у імуноскомпроментованих пацієнтів [13]. У дітей з первинними клітинними імунодефіцитами, ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих СНІДом дітей пневмонія частіше викликається *P. carinii* і грибами роду *Candida*, а також *M. avium - intracellare* і цитомегаловірусом. При гуморальних імунодефіцитах пневмонія частіше викликається *S. pneumoniae*, а також стафілококами і ентеробактеріями, при нейтропеніях - грамнегативними ентеробактеріями і грибами.

Для виникнення пневмонії необхідний комплекс патогенетичних факторів: певний шлях занесення інфекції, порушення захисних механізмів дихальних шляхів і ослаблення імунологічних захисних сил організму.

Факторами ризику можуть бути: перинатальна патологія, несприятливий преморбідний фон (рахіт, анемія, хронічні розлади харчування), пороки серця і легенів, патологія органів дихання, повторні ГРВІ, спадкові захворювання, погані соціально-побутові умови, тощо[2,6,12].

Можливі 3 шляхи проникнення збудників пневмонії в легені: аерогенний (бронхогенний), гематогенний і лімфогенний (з сусідньої ділянки легеневої тканини). Найбільш часто в нижні дихальні шляхи потрапляє мікрофлора з носо- і ротоглотки і при аспірації великих кількостей вмісту ротоглотки у хворих без свідомості, при порушенні акту ковтання, при ослабленні кашльового рефлексу.

Аерогенний зараження - потрапляння в бронхіоли або альвеолярну тканину частинок мокроти, що містить інфекційний "ембол", яке полегшується при порушенні мукоциліарного кліренсу під впливом ГРВІ або іншої причини.

Вірусна інфекція сприяє придушенню функцій нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів, знижуючи функцію системи місцевої бронхопульмональної захисту.

Гематогенна пневмонія спостерігається при попаданні "септичного ембола" у вени великого кола кровообігу. Ця пневмонія є вторинною і виникає у дітей, що мають гострі або хронічні вогнища інфекції на тлі несприятливого преморбідного фону (дисбактеріоз, кандидоз, гостра кишкова інфекція).

Лімфогенне поширення інфекції є дискутабельним. Однак з легеневого вогнища інфекція нерідко переходить по лімфатичних шляхах на плевру [10].

Органи дихання людини володіють потужною системою захисту, яка представлена анатомічними бар'єрами для рухомих повітряних потоків, мукоциліарний кліренс, поруч рефлекторних механізмів, антитілами, що належать до різних класів імуноглобулінів, залізовмісними протеїнами (лактоферин і трансферин), сурфактантом, альвеолярними макрофагами, поліморфноядерними лейкоцитами.

Переважна частина мікроорганізмів, що потрапили в дихальні шляхи, в нормі віддаляється в результаті функціонування мукоциліарного кліренсу - першої ланки захисних механізмів бронхіального дерева. Кліренс оптимальний при високій еластичності і низькій в'язкості слизу. Однак уповільнення частоти або порушення ритмічності руху війок, зміна кількості слизу і / або її реологічних властивостей створюють сприятливі умови для персистенції, агрегації і розмноження бактерій. Муцин, навколишній скупчення бактерій, при відсутності нормального мукоциліарного кліренсу, замість захисної функції починає надавати негативний ефект. Він перешкоджає проникненню антитіл і антимікробних факторів, ускладнює фагоцитоз мікроорганізмів, тим самим сприяючи інфікування та розвитку пневмонії. Мікробні агенти мають самостійної здатністю стимулювати гіперплазію келихоподібних клітин і гіперсекреція слизу, а також викликати уповільнення биття війок, порушуючи координацію їх рухів аж до повної зупинки і навіть руйнування циліарного клітин. Під впливом інфекції в альвеолах розвивається запалення, яке поширюється через міжальвеолярні пори на інші відділи легень. До інфекційного агента розвивається сенсibiliзація і виникає алергічна реакція, що супроводжується формуванням імунних комплексів, взаємодією їх з комплементом і виділенням медіаторів запалення [8,10].

В основі розвитку пневмонії лежать швидко наростаюча киснева недостатність (гіпоксемія) та порушення тканинного дихання (гіпоксія), які є наслідком порушення ритму і глибини дихання, різкого зменшення газообміну в легеневій тканині. Гіпоксія прогресує внаслідок гемодинамічних розладів, а також розвивається анемії, порушення функції печінки, гіповітамінозу та ін.

Відповідно до МКХ-Х пневмонії дитячого віку представлені в розділах "Хвороби органів дихання" (Х клас, коди J12 – J18).

У протоколі лікування дітей з пневмонією пропонується наступна класифікація (наказ МОЗ України від 31.01.2005 р. №18) :

- За походженням: первинна та вторинна. Неонатальні - вроджена A500, аспіраційна J620; постнатальна - вентиляційна, при імунодефіциті.
- Клініко-рентгенологічна форма: вогнищева (вогнищево-зливна), сегментарна (моно-, полісегментарна), крупозна, інтерстиціальна.
- Локалізація: однобічна, двобічна, сегмент легені, доля легені, легеня.
- Ускладнення: неускладнена, ускладнена (загальними порушеннями: токсико-септичний стан, інфекційно-токсичний шок, кардіоваскулярний синдром, синдром ДВЗ крові, зміни з боку ЦНС: гіпоксична енцефалопатія. Легенево-гнійним процесом: деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс. Запаленням різних органів: синусит, отит, пієлонефрит, менінгіт, остеомієліт.)
- Ступінь дихальної недостатності: ДН 0 ст., ДН I ст., ДН II ст., ДН III ст.
- Перебіг: гострий (до 6 тижнів), затяжний (від 6 тижнів до 6 місяців), рецидивуючий.

На XII з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» запропонована нова класифікація з урахуванням детального вивчення клінічних особливостей перебігу гострої пневмонії у дітей на сучасному етапі, але вона ще не затверджена МОЗ України.

Клінічні прояви пневмонії значно варіюють залежно від віку дитини, виду збудника та стану імунної системи (ІС) хворого. У дітей раннього віку звичайно спостерігаються ознаки ураження нижніх дихальних шляхів та респіраторного дистресу, як правило, на тлі підвищення температури тіла. Чим молодша дитина, тим менше маніфестних ознак пневмонії і більше неспецифічних порушень.

Початкові симптоми часто пов'язані з інтоксикацією і проявляються неспокоєм, збудженням і криком. Поведінка дитини порушена, вона вередує, втрачає цікавість до оточуючого середовища, стогне засинаючи, сон стає поверхневим, неспокійним. Унаслідок пригнічення функції харчового центру знижується апетит. Дитина відмовляється від груді (іноді у зв'язку з утрудненням смоктання через набряк слизової носа). З'являються катаральні прояви в носоглотці, нежить, чхання, покашлювання, підвищується температура (частіше інтермітуюча); в ослаблених дітей лихоманка може бути короткочасною, невизначеною. Захворювання може перебігати і з нормальною, або зі зниженою температурою тіла. Якщо пневмонія є ускладненням гострої респіраторної інфекції, як правило, спостерігається повторне підвищення температури та погіршення стану [7, 8].

Допомагає у поставці діагнозу оцінка дихальних розладів. До ознак розладів зовнішнього дихання відноситься зміна кольору шкіри дитини (блідість і ціаноз), які посилюються при крику, смоктанні. У розпал пневмонії дихання стає поверхневим, прискореним, з порушенням дихального циклу, іноді з'являються періодичні типи дихання і апное. Кашель не завжди з'являється відразу, характер його при пневмонії може

бути різним – від покашлювання до настирливого, який не полегшується, частого, іноді глухого. Важливою діагностичною ознакою є зміна співвідношення частоти дихання до пульсу. У здорових дітей першого року життя воно дорівнює 1:3 і, звичайно, зберігається при фізичних і психічних навантаженнях. При пневмонії та розвитку задишки – 1:2,5, 1:2, а іноді і 1:1,5.

У дітей після 4-6 міс. ознаки порушення дихальної функції – роздування крил носа, втягіння при диханні яремної ямки, міжреберних проміжків, над- і підключичних просторів, епігастральної ділянки – виражені більш яскраво [1, 4].

На початку захворювання перкуторні дані мізерні. Розсіяні і малі за розміром вогнища інфільтрації при вогнищевій пневмонії тяжко виявити за допомогою гучної перкусії. Тиха, пальпаторна перкусія виявляє обмежені ділянки вкорочення перкуторного звуку (в зонах ателектазу), переважно в паравертебральній області, частіше ззаду зліва внизу і справа під лопаткою. Над ураженою стороною грудної клітки визначається звук «коробочки» (через вікарну емфізему в здорових ділянках легені) [12, 7].

За допомогою аускультатії визначається змінене, дуюче, жорстке дихання на обмежених ділянках. На висоті вдиху іноді вдається прослухати дрібнопухирчаті звучні, а в нижніх відділах легень крепітуючі хрипи, що не зникають після глибоких вдихів. У динаміці хвороби характер хрипів змінюється: спочатку їх мало, вони ніжні, а потім число їх збільшується, вони стають різноманітними, грубими [13, 7, 12].

Додатково обов'язково враховуємо дані клінічного аналізу крові, які частіше за все проявляються лейкоцитозом, анемією, і рідше – прискоренням ШОЕ. Але при відсутності гематологічних зрушень не можна виключити пневмонію, оскільки це спостерігається у половини хворих на НП (викликаних мікоплазмою, вірусами, *H. influenzae*) [6, 8].

Таким чином, етіологічна структура НП в усьому світі зазнає вікових змін. Доведено, що дане захворювання у дітей раннього віку викликають як респіраторні віруси, так і бактерії. Однак, найчастіше відмічається асоціація цих збудників.

Багаточисельні дослідження з проблеми НП свідчать про їх патогенетичну багатофакторність. Приймають участь у формуванні та розвитку запального процесу при НП практично всі адаптаційні системи організму, але важливе місце відводять саме імунологічним механізмам.

Таким чином, причини та патогенетичні механізми розвитку та клінічна картина ГП можуть бути різноманітними та залежать від віку дітей, від їх анатомо-фізіологічних та імунологічних особливостей. Не останню роль відіграє преморбідний фон в розвитку запалення легеневої тканини.

2. Клініко-морфологічна характеристика загрудинної залози в нормі та при патології у дітей раннього віку

На теперішній час добре відомо, що загрудинна залоза є ендокринно – лімфоїдним органом і відіграє значну роль в нейро – ендокринно – імунних взаємозв'язках в організмі дитини [14, 15]. Найбільш суттєва функціональна роль загрудинної залози проявляється саме в ранньому дитячому віці. В основному це стосується питань становлення імуногенезу, який в подальшому впливає на повноцінність реакції імунної системи та імунної відповіді при ряді соматичних захворюваннях у дітей, а також закладає основи імунітету на майбутнє [16, 17].

З метою розуміння змін структури і функції загрудинної залози, слід зупинитися на етапах розвитку (формування) тимуса у дітей. Встановлено, що формування загрудинної залози відбувається за рахунок розширення вентрального відділу третьої і частково четвертої внутрішньої жаберної борозни в кінці шостого тижня ембріонального розвитку. На сьомому – восьмому тижні після проникнення мезенхімальних елементів і кровоносних судин появляются перші лімфоцити, залоза стає лімфоепітеліальним органом [18].

На десятому тижні в ретикуло - сполучній тканині загрудинної залози з'являються перші тільця Гассала. В кінці третього місяця ембріонального розвитку формуються часточки з кірковим і медулярним шаром з накопиченням тимоцитів [18].

На момент народження дитини загрудинна залоза є повністю сформованим органом. Її маса у новонароджених дітей близько 12-14 г [19]. Протягом першого року життя дитини тимус досягає максимальних розмірів 25 см³. Маса тимуса шестимісячної дитини досягає 20 г, що становить 0,5% маси тіла [19, 20].

Анатомічно загрудинна залоза розташована у верхньому відділі переднього середостіння за грудиною в ділянці *trigonum trymicum*. Форма тимуса полігональна, для неї характерна значна індивідуальна і вікова мінливість. Загрудинна залоза може набувати овоїдної, пірамідальної, лентовидної, парусовидної форми. В дитячому віці вона найчастіше нагадує піраміду. Тимус складається із двох асиметричних, сплосчених в передньозадньому напрямленні правої і лівої часточків, які вкриті сполучнотканинною капсулою. Від капсули всередину органа врастають сполучно – тканинні перетинки, які розділяють його на часточки, розмірами 0,2 – 5 мм. Кожна часточка складається із кіркової (периферичної) і мозкової (центральної) речовини. В тимічних часточках виділяють чотири структурно – функціональні зони: субкапсулярна зона, внутрішня кортикальна зона, медулярна зона, внутрішньочасточкові периваскулярні простори [21].

Становлення імунної відповіді у ранньому дитячому віці має свої особливості. Так, доношена дитина, яка народжена здоровою жінкою з фізіологічним перебігом вагітності, характеризується певним імунним статусом. Серед клітин-учасників імунної відповіді більше 35% складають лімфоцити. Із загальної кількості лімфоцитів майже половину складають Т-клітини. Причому, біля 60% всіх Т-лімфоцитів складають клітини з хелперними функціям, 15% - Т-супресори. Натомість у новонароджених дітей підвищена кількість В-клітин. Так, визначаються рівні IgM та IgG у пуповинній крові немовлят. За даними літератури [22, 23], дозрівання В-клітинної імунологічної реактивності спостерігається у період 6-12 місяців життя дитини. Тоді як Т-клітинний імунітет дозріває лише у віці 1-3 років, коли В-лімфоцити вже достатньо активно функціонують. Отже, організм дитини до 1 року життя недостатньо захищений від інфекційних агентів. У нього основним чином діє гуморальний ланцюг імунітету. Т-залежні реакції розвинені недостатньо і вступають в повну силу значно пізніше, інколи лише у період статевого дозрівання.

Максимального свого розвитку загрудинна залоза досягає в ранньому дитячому віці. Протягом усього життя людини у тимусі відбуваються зміни, які отримали назву – вікової інволюції. Остання проявляється у поступовому заміщенні паренхіматозних елементів тимуса жировою та пухкою сполучною тканиною, зменшенні маси органа. У віковій інволюції тимуса розрізняють чотири фази: швидку (до 10-річного віку), повільну (з 10 до 25 років), прискорену (від 25 до 40 років) і сповільнену (після 40 років). До 20 років половина функціонуючої тканини тимусу заміщується жировою тканиною. До 50-60 років інволюція тимусу завершується [24].

Швидкість вікової інволюції тимуса значною мірою визначається гормональним статусом організму [25]. Проте, серед науковців існують протиріччя щодо питання початку фізіологічної інволюції тимуса. Так, за деякими даними [26], в період від трьох до двадцяти років відмічається стабілізація маси загрудинної залози, з подальшим зворотнім розвитком. Разом з тим, інші автори підкреслюють, що фізіологічна інволюція тимусу починається вже з першого року життя, можливо з перших місяців життя.

Крім вікової інволюції, виділяють також поняття акцидентальної (тимчасової, швидкої) інволюції загрудинної залози – значне зменшення маси тимусу, яке виникає внаслідок різних причин. Слід зауважити і те, що загрудинна залоза зі всіх органів лімфоїдної системи характеризується надмірною лабільністю своєї морфологічної структури, особливо в ранньому дитячому віці. Реактивні морфологічні зміни в ній виникають легко і швидко. Такі реактивні зміни були відмічені ще на початку минулого сторіччя і названі ним акцидентальною інволюцією [25]. Однак, такий процес в органі є далеко не випадковим, а закономірним станом його розвитку. Акцидентальна інволюція має фазовий характер, яка відображає зміни функціональної активності структурних елементів загрудинної залози. В той же час акцидентальна трансформація залози виникає у разі дії на організм несприятливих чинників (стрес) - інфекційних захворюваннях, інтоксикацій,

голоду, під впливом лікарських препаратів, особливо гормональних [27]. По їх даним ведуче значення при акцидентальній інволюції за грудиної залози належить реактивним зсувам в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі і переважно зростаючою кількістю глюкокортикоїдів в крові. Причому, відповіддю на вплив глюкокортикоїдних гормонів є зниження функціональної активності тимусу та зменшення його в об'ємі.

Проблема вивчення морфологічного і функціонального стану за грудиної залози як у здорових дітей, так і у дітей з патологією, незважаючи на свою складність, потребує подальшого вивчення. Це пов'язано з обмеженими можливостями методів її дослідження, а також відсутністю або різнобічністю нормативних критеріїв діагностики морфометричних змін за грудиної залози у дітей раннього віку. Причому, ряд авторів підкреслюють, що із всіх органів в дитячому віці, навіть в межах кожної вікової групи, за грудинна залоза відрізняється найбільш значною різноманітністю своїх розмірів [28, 29]. На сьогодні вважається доведеним факт прояву високої реактивності за грудиної залози при патологічних процесах. Так встановлено, що навіть короткочасне респіраторне захворювання у дітей може помітно впливати на зміну розмірів їх залози [30].

У дітей раннього віку синдром збільшеної за грудиної залози при розвитку у них патології достатньо вивчений в клінічній практиці. Разом з тим, питання етіології, патогенезу синдрому збільшеної за грудиної залози досліджені недостатньо. Крім того, у дітей даного віку мають місце розбіжності в трактуванні ряду положень, а де - які із них існують на рівні гіпотез. В той же час в зарубіжній літературі проблема збільшеної за грудиної залози розглядається більше в плані диференційованої діагностики з пухлинними утвореннями середостіння, перикардитами та іншими станами [31, 32]. Проте, виявлення синдрому збільшеної за грудиної залози у дітей з обтяженим анамнезом, а також виявлення у них клініко – імунологічних та гормонально – метаболічних особливостей як в період

клінічного благополуччя, так і під час захворювання не дозволяє розглядати даний синдром лише як фізіологічний стан [33].

За даними одних авторів, короткочасне збільшення загрудинної залози розглядається як адаптаційний синдром, який може передувати активній фазі акцидентальної інволюції залози. Інші автори вважають, що синдром збільшеної загрудинної залози у дітей – це ознака імунологічної поломки в організмі дитини. Вони рахують, що тимомегалія у грудних дітей на фоні інфекційного процесу не являється фізіологічною ознакою, а відображає неспроможність організму в реакціях адаптації [34].

У дітей з метою верифікації морфометричних змін параметрів загрудинної залози багатьма авторами використовується рентгенологічне обстеження грудної клітини та ультразвукове дослідження залози. Рядом авторів [35] з метою оцінки стану загрудинної залози було запропоновано багато методик лише за даними рентгенограм. Одна найбільш проста із них – це визначення ступеня збільшення залози на підставі обліку межі тіні тимуса на рентгенограмі органів грудної клітини в прямій проекції, що дає можливість підрахувати вазокардіальний та кардіо – тиміко – торакальний індекси.

Значним досягненням в діагностиці захворювань є впровадження в лікарську практику ультразвукового дослідження органів, що дозволило виявляти не тільки структурні зміни з боку загрудинної залози, але і спостерігати за зміною морфометричних параметрів в динаміці.

Аналіз літературних даних показав, що при ультразвуковому дослідженні загрудинної залози використовуються в основному максимальні показники повздовжнього сканування – це довжина, товщина залози і поперекового сканування – максимальна ширина органа. Проте, як показали літературні джерела, має місце значне коливання лінійних параметрів загрудинної залози у дітей раннього віку, за якими дуже важко оцінити

відхилення морфометричних показників від норми. Так, за твердженням [36], межі лінійних розмірів загрудинної залози у дітей першого року життя довжина, товщина, ширина відповідно становили: 39,8-48,1мм x 18,0-25,0мм x 28,3-42,0мм. Тоді, як за даними аналогічні параметри набували наступних величин: 7,3мм x 1,48мм x 7,3мм [37].

У подальшому, в практичну діяльність лікаря – педіатра С.М.Воєводіним був запропонований показник об'єму загрудинної залози, який також не давав можливості в повній мірі оцінити її стан. Причому, за одними літературними джерелами об'єм загрудинної залози у дітей грудного віку коливався від 11 см³ до 38,6см³ [37]. Тоді як, за даними інших авторів, даний показник знаходився в межах лише 10-25см³ [20].

Одним із критеріїв оцінки морфометричного стану загрудинної залози є маса тимуса. Даний параметр розраховувався з використанням коефіцієнту 0,7. Проте, аналіз літератури показав, що коливання маси загрудинної залози знаходилося в межах від 15,3г до 28,4 г [19]. Маса загрудинної залози 30,0г і більше вони оцінювали як її збільшення у дітей першого року життя [19]. Проте, інші літературні джерела вже при масі тимуса більше 25 г трактували як тимомегалію [20].

Очевидно визначення маси загрудинної залози повинно стати тим показником, який дасть можливість прогнозувати перебіг захворювання у дітей раннього віку, особливо при її інволюції.

Складність оцінки параметрів загрудинної залози за допомогою ультразвукового методу дослідження в значній мірі полягає в тому, що лінійні розміри, маса, об'єм залози залежать не лише від віку дитини, але й від його масо – ростових показників [38]. Тому, крім визначення абсолютних значень маси загрудинної залози було запропоновано проводити розрахунок маси тимуса по відношенню до маси тіла дитини. Так, за даними [39], коливання даного показника в межах 0,13% – 0,15% свідчить про

нормальний морфометричний розмір тимуса у дитини. Для збільшеної загрудинної залози даний показник виходить за межі більше 0,15%.

В міру висвітлення багатогранних функцій загрудинної залози, які стосуються відхилень в її розвитку, збільшує актуальність даного питання.

В центральній частині грудної клітки, безпосередньо за грудиною, як відомо із літературних джерел, розташований один із самих недостатньо вивчених органів імунної системи – тимус. Його складна морфологічна структура і напружене функціонування зберігаються в перші 2-3 роки життя. Даний орган представляє собою приклад надмірно раннього старіння і інволюції функціональних можливостей.

Роль загрудинної залози була переконливо показана при вивченні захворювання, яке отримало назву "синдром Ди-Джорджи (DiGeorge)", при якому генетично детерміноване недорозвинення даного органу призводить до відсутності однієї із популяцій лімфоцитів – Т-лімфоцитів. У дітей з таким вродженим імунодефіцитом з'являлася підвищена чутливість до вірусних, грибкових і деяких бактеріальних інфекцій [23].

Загрудинна залоза це ендокринно – лімфоїдний орган. Перш за все, це центральний орган імунної системи, орган лімфоцитопоезу [40]. Функція загрудинної залози, як органу імунної системи, у дітей раннього віку полягає в:

1. диференціюванні попередників Т-лімфоцитів у функціонально активні клітини;
2. надбанні і розширенні рецепторів у дозріваючих Т-клітин;
3. лімфоїдні клітини у загрудинній залозі набувають чутливість до тимусзалежних Т-лімфоцитарних антигенів;
4. репресія всіх генів до особистих антигенів;

5. загрудинна залоза є свого роду біологічним годинником, який програмує оптимальну подовженість життя даного індивідуума.

Крім того, загрудинна залоза є ендокринним органом, епітеліальні клітини якого виробляють гормони і гормоноподібні речовини. Гормонами загрудинної залози називають пептидні субстанції, які секретуються епітеліальними клітинами тимусу і циркулюють в біологічно активних концентраціях і реалізують свою дію за межами залози (дистантно).

Хоча, роль гормонів загрудинної залози в імунних процесах залишається не в повній мірі з'ясованою. На теперішній час найбільш розповсюджена точка зору, в основі якої лежать наступні положення:

- гормони тимусу мають вплив на Т-лімфоцити, які пройшли диференціювання в тимусі;
- головною їх мішенню являються Т-лімфоцити, які залишили загрудинну залозу, і яким необхідний додатковий сигнал від гормонів для закінчення дозрівання;
- ефект гормонів тимусу полягає також в посиленні можливості післятимусних Т-лімфоцитів виробляти ІЛ-2.

Проте, фізіологічна значимість гормонів тимусу не зводиться лише до імунологічних функцій [41, 42]. Достатньо чітко обґрунтована їх роль в нейроендокринно – імунних взаємодіях. Вважають, що гормони загрудинної залози регулюють гіпоталамо – пітуїтарно – гонадну вісь [25]. Цим самим стимулюється секреція гормонів гіпофізу, гіпоталамусу, щитоподібної залози, які в кінцевому підсумку впливають на активність кори наднирників і статевих залоз.

Лише деякі із багаточисельних пептидів, які вдалося виявити у внутрішньому середовищі тимусу, присутні в плазмі крові у фізіологічно значимих концентраціях. і реалізують свої функції дистантно, тобто відповідають критеріям, які надаються поняттю гормонів. До гормонів загрудинної залози віднесені:

Тимулін – регулює заключні етапи диференціювання Т-лімфоцитів, сприяє утворенню CD8 лімфоцитів;

α 1-тимозин регулює пізні етапи диференціювання Т-лімфоцитів, сприяє утворенню CD4 лімфоцитів; сприяє індукції синтезу ІЛ-2 і експресії його рецептора на Т-клітинах;

Тимопоетини I і II – їх функція полягає в найбільш ранніх етапах диференціювання Т-лімфоцитів, зниження інтенсивності аутоалергічних процесів; (хоча відносно присутності останніх в плазмі є лише поодинокі вказівки) [24]. Всі вони секретуються переважно епітеліальними клітинами субкапсулярної зони кори тимусу і його медулярної зони. Можливість віднесення до гормонів тимусу інших білків і пептидів, які утворюються в тимусі, проблематична. До таких віднесені:

α 2, α 7- тимозини - сприяють пізнім етапам диференціювання Т-лімфоцитів;

β 4-тимозин – його функція полягає в ранніх етапах диференціювання Т-лімфоцитів.

Найменше сумнівів по відношенню щодо виконання гуморальних функцій викликає тимулін – Zn^{++} - зв'язуючий нонапептид. Його концентрація в сироватці крові молодих людей і тварин складає всього десятки пікограмм в 1 мл. Біологічна активність препарату значно підвищується в присутності іонів Zn^{++} . Відомо, що цинк відіграє значну роль у функціонуванні системи імунітету [43]. Значення цинку в резистентності

дитячого організму до інфекцій визначена його поєднанням з біологічною активністю тимічного гормону – тимуліну. Саме тому дефіцит цинку негативно впливає на проліферацію і дозрівання Т-лімфоцитів. В подальшому при цинк дефіцитному стані, по його даним, відмічається зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-супресорів. Враховуючи, що цинк входить у склад гормонів тимусу, то деякі автори [44] рекомендують використовувати його в якості імуностимулятора при алергічних захворюваннях, після оперативного втручання, імунодефіцитах, захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Виходячи із цих положень, визначення ролі цинку в імунологічному статусі дітей потребує подальших досліджень.

Серед усіх гормонів загрудинної залози лише тимулін синтезується виключно в тимусі. Після тимектомії він зникає із циркуляції і з'являється знову після трансплантації тимусу [45]. Тимулін секретується лише епітеліальними клітинами. До відновлення рівня даного пептиду у тимектомованих тварин призводить пересадка не тимоцитів, а тільки епітелію [45].

Введення тимуліну тваринам з видаленою загрудинною залозою частково ліквідували прояви, які розвинулися після тимектомії, до котрих належать [46]:

- зменшення кількості циркулюючих Т-лімфоцитів;
- порушення здатності відкидати антигенні трансплантати;
- зменшена продукція антитіл до деяких антигенів;
- кахексія, яка розвивається через 1-3 місяці і є наслідком частих інфекційних захворювань.

Відомо, що з віком послабляються функції тимусу, в тому числі секреторна. В найбільш яскравій формі дана залежність від віку проявляється у відношенні секреції тимуліну, яка достатньо точно повторює динаміку морфологічної інволюції тимусу. Більш тісний зв'язок з віковою інволюцією тимусу та пригнічення секреції тимуліну, в порівнянні з іншими гормонами, обумовлено синтезом тимуліну виключно в тимусі, на відміну від тимозина і тимопоетина.

У загрудинній залозі концентрація тимуліну в десятки разів більша, ніж в сироватці крові [45]. За його даними, гормон починає синтезуватися через 1-2 доби після закладки тимусу в ембріона. Максимальна секреція тимуліну і найбільший його вміст в циркуляції спостерігається в перші роки життя. З початком статевого дозрівання його концентрація в сироватці крові починає знижуватися, і після 60 років він практично не визначається. Крім того, з віком зменшується також вміст в плазмі крові іонів Zn^{++} . У хворих із синдромом Ді-Джорджи, як установив автор, тимулін в сироватці крові не визначається.

Адаптація організму до дії стресових чинників є актуальною медико-біологічною проблемою. Зокрема, вивчення реакції імунної системи на дію стресових факторів представляє особливий інтерес. При дії стресорів та активації гіпофізарно-адrenalової системи лімфоїдні органи, особливо тимус, реагують одними з перших. В доступній нам літературі ми зустрічали вивчення внутрішньосекреторної функції загрудинної залози у дітей переважно на інфекційний стрес лише при синдромі збільшеного тимусу. Рядом науковців була виявлена тимічна недостатність у дітей із тимомегалією, якою вони пояснюють їх схильність до частих захворювань. Разом з тим, було виявлено підвищення $\alpha 1$ -тимозину в плазмі крові доношених дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку на фоні тимомегалії [47].

Крім того, була вивчена функціональна активність тимусу за умов дії фізичного навантаження як у здорових осіб, так і при патології [48]. Встановлено, що фізичне навантаження має супресорний вплив на ендокринну функцію тимусу.

Проте, систематичного вивчення рівня гормонів загрудинної залози при патології, особливо у дітей раннього віку, не проводилося. В літературі є поодинокі повідомлення про зниження сироваткової тимічної активності при хворобі Дауна, хворобі Альцгеймера, білковому голодуванні, а також при автоімунних захворюваннях [49]. По їх даним, практично повна втрата сироваткової тимічної активності була зареєстрована при важкому комбінованому імунодефіциті, синдромі Ді-Джорджі. Зниження тимічної активності дані автори спостерігали також при атаксії-телеангіоектазії, синдромі Віскот-Олдрича, селективному дефіциті Ig A, шкірно-слизовому кандидозі. Хоча, при важкій міастенії, тимомах спостерігали підвищення його концентрації [24, 49].

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1 Загальна характеристика обстежених дітей

Робота виконана на базі сумського медичного інституту (СумДУ) на кафедрі педіатрії післядипломної освіти з курсом ПП та ДІ (завідувач кафедри, д.мед.н., професор Сміян О.І.).

Для виявлення тимомегалії було обстежено 63 дітей віком до 3 років, із них 49 дітей, хворих на гостру пневмонії (основна група) та 14 без тимомегалії (група порівняння). Усім дітям проведені клініко-лабораторні (клінічний аналіз крові) та інструментальні дослідження (рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини). За віком, масою та довжиною тіла при народженні ці групи репрезентативні.

2 Методи дослідження

Під наглядом знаходилося діти, хворі на гостру пневмонію, віком до 3 років, з супутньою тимомегалією різного ступеню, що отримували лікування у інфекційному відділенні №1 Сумської міської дитячої клінічної лікарні (СМДКЛ) за період з 2009 по 2011 роки.

Дослідження хворим дітям проводили в гострий період захворювання (в 1 – 2 день після госпіталізації до стаціонару).

Всім дітям проводилася рентгенографія органів грудної клітини з метою постановки клінічного діагнозу пневмонії та верифікації стану за грудинної залози. При використанні рентгенологічного методу оцінка величини тимусу проводилася на рентгенограмах грудної клітини в прямій

проекції з обчисленням кардіо-тиміко-торакального індексу (КТТІ). КТТІ представляє собою співвідношення ширини судинного пучка на рівні біфуркації трахеї (в мм) до ширини грудної клітини на рівні куполу діафрагми (в мм) при вимірюванні останньої по внутрішньому краю ребер.

Всі математично – аналітичні розрахунки проводилися за допомогою пакету комп'ютерних програм „Microsoft Excel” адаптованих для медико-біологічних досліджень. Різницю результатів вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

РОЗДІЛ ІІІ

ВПЛИВ ФАКТОРІВ НА ВИНИКНЕННЯ ГОСТРОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ

З метою вивчення найбільш вагомих факторів ризику розвитку ГП у дітей раннього віку на сучасному етапі були проаналізовані історії хвороб 49 дітей хворих на ГП та супутньою тимомегалією різного ступеню, що знаходилися на лікуванні в інфекційному відділенні № 1 протягом 2009 – 2011 року. Аналізуючи причини виникнення ГП були отримані наступні результати.

Встановлено, що в обох групах більш ніж в 2 рази частіше хворіють на ГП хлопчики – 34 (69,3 %), ніж дівчинки – 15 (30,6 %) (Рис.3.1).

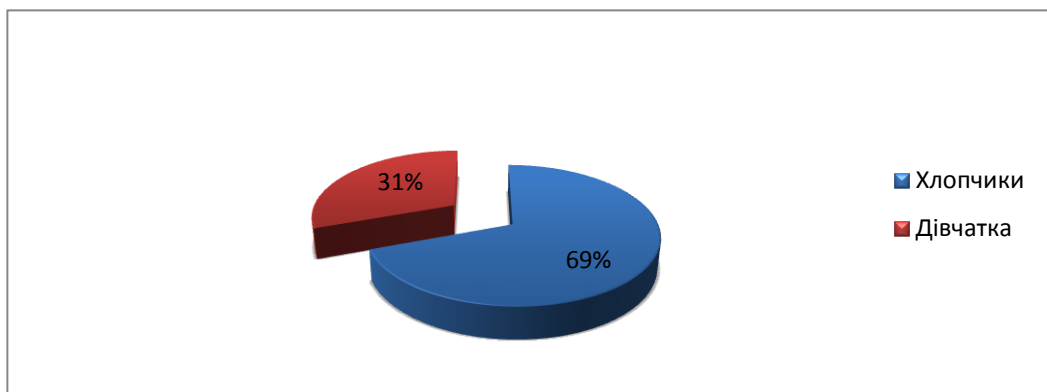


Рис 3.1 Розподіл хворих за статтю основної групи

Частота виникнення ГП у дітей також залежала від віку. Серед дітей, які захворіли на ГП, 36 (73,5 %) були діти до 1 року, а 13 (26,5 %) – старше року. При цьому пік захворюваності спостерігається серед дітей до 1 місяця (36,1 %) (Рис.3.2).

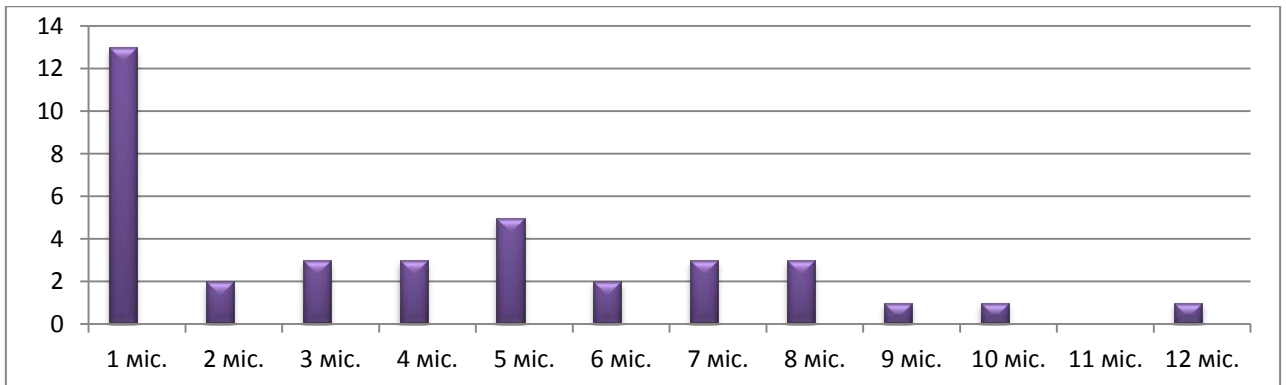


Рисунок 3.2 Вікова структура захворюваності на пневмонію в основній групі

Серед дітей групи порівняння 76,37 % були діти до 1 року. При цьому захворюваність зростає з віком, пік припадає на вік 3-6 місяців (40,08 %), а надалі іде поступове зниження цього показника (Рис.3.3).

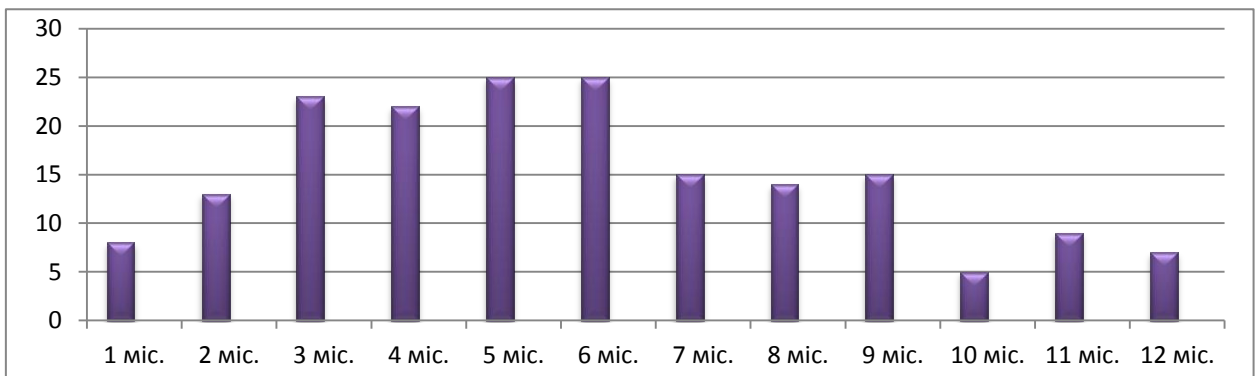


Рисунок 3.3 Вікова структура захворюваності в групі порівняння

Неоднозначна роль соціально-побутових умов, як фактора загрози розвитку ГП на фоні тимомегалії: встановлено, що $22,14 \pm 3,52$ % сімей групи обстеження мають незадовільні умови життя, а $8,57 \pm 2,37$ % дітей, що захворіли на ГП проживають в неповних сім'ях. Вік батьків не впливає на виникнення епізоду ГП у дітей, суттєвої різниці в між групами порівняння та обстеження не виявлено ($p < 0,05$) (Таб. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл за віком батьків дітей хворих на ГП

Вік батьків, роки	M±m (відсотків)			
	Основна група		Група порівняння	
	Мати	Батько	мати	Батько
Молодше 20	11,27 ± 2,66	2,33 ± 1,33	10,00 ± 6,88	5,00 ± 5,00
20÷30	70,42 ± 3,84	52,71 ± 4,41	70,00 ± 10,51	50,00 ± 11,47
30÷40	16,20 ± 3,10	40,31 ± 4,34	15,00 ± 8,19	40,00 ± 11,24
Старше 40	2,11 ± 1,21	4,65 ± 1,86	5,00 ± 5,00	5,00 ± 5,00

При порівнянні перебігу вагітності та пологів у матерів малюків з основної та груп порівняння були виявлено, що дані щодо патологічної вагітності і ускладнення пологів в обох групах виявилися недостовірними (Рис. 3.4).

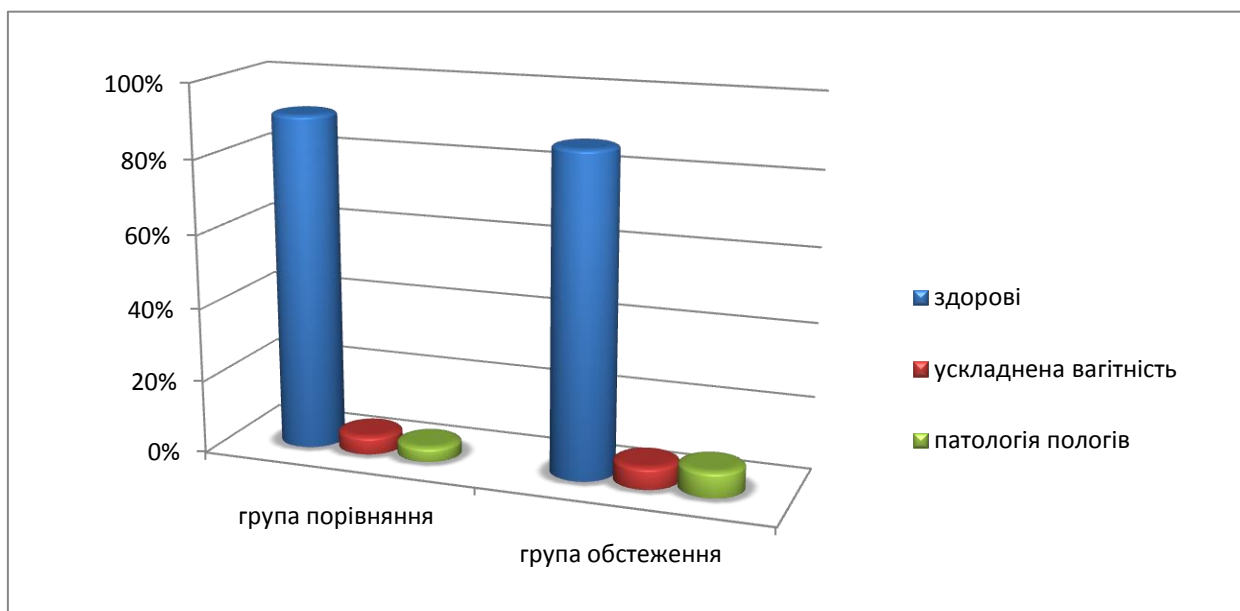


Рисунок 3.4 Перинатальні фактори, що передують гострій пневмонії

В процесі дослідження нами було встановлено $40,93 \pm 3,20$ % ускладнених неонатальних періодів розвитку у дітей з супутньою тимомегалією, тоді як у дітей з групи порівняння цей показник на рівні $25 \pm 9,93$ % ($p < 0,05$). Структура ускладненого перебігу неонатального періоду групи обстеження відображена на Рис.3.5.

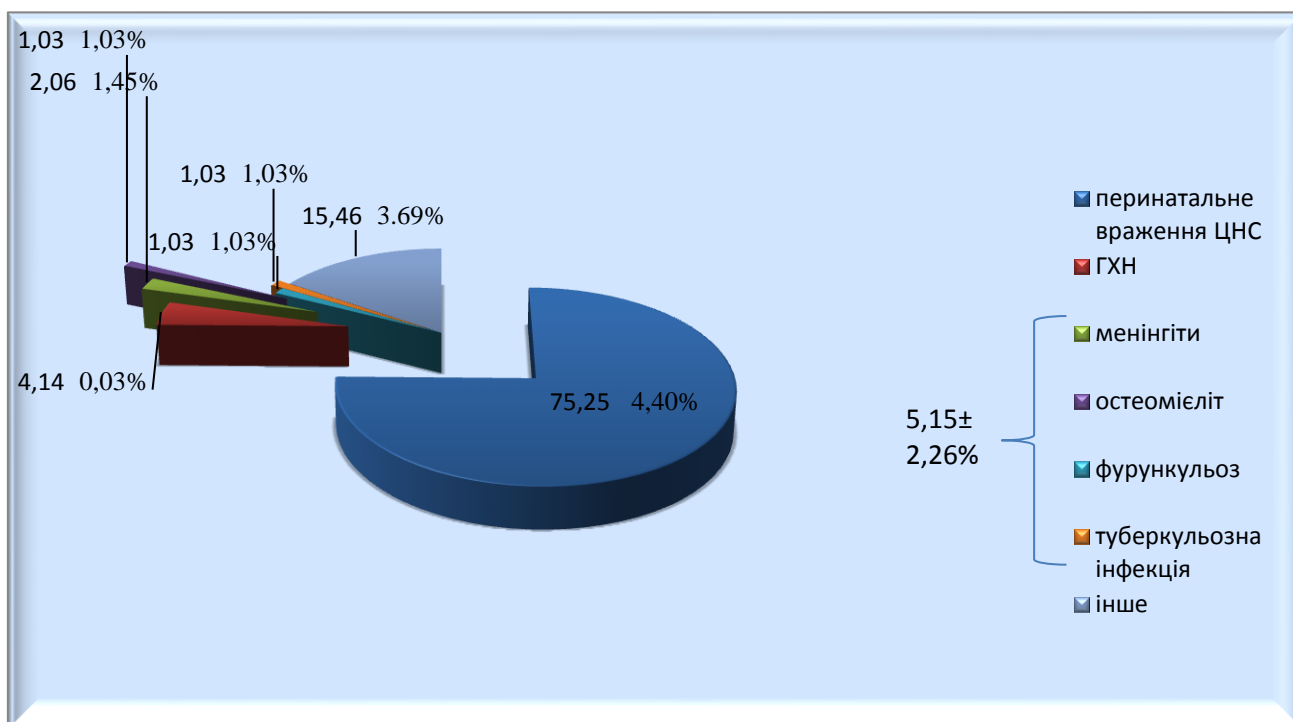


Рисунок 3.5 Ускладнений перебіг неонатального періоду

Нами була підтверджена закономірна залежність між частотою виникнення ГП у дітей та характером вигодовування. При цьому отримані данні в обох групах суттєво не відрізнялись. Серед хворих з ТМ, 71,15 % знаходилися на штучному вигодовуванні, 1,5 % – на змішаному і лише 27,34 % – на природньому (Рис.3.6).

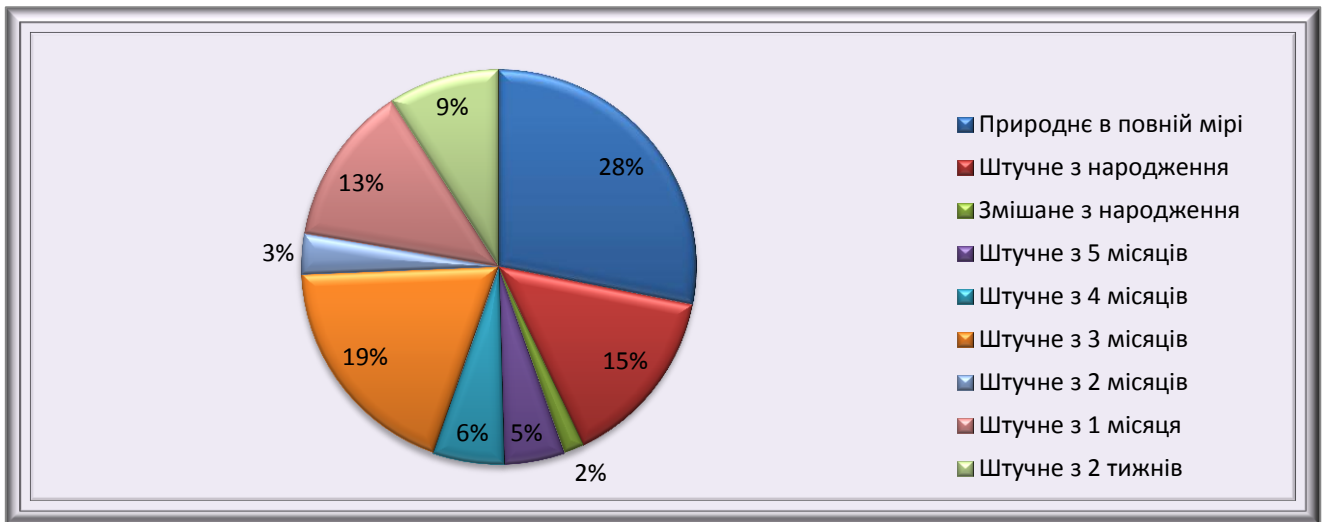


Рисунок 3.6 Характер вигодовування

Данні щодо захворюваності на ГП протягом 2009 – 2011 років в групі обстежуваних виявилися суперечливі. Спостерігається відносне підвищення захворюваності в осінньо – зимовий період, хоча протягом інших місяців рівень захворюваність відрізняється недостовірно (Рис.3.7.).

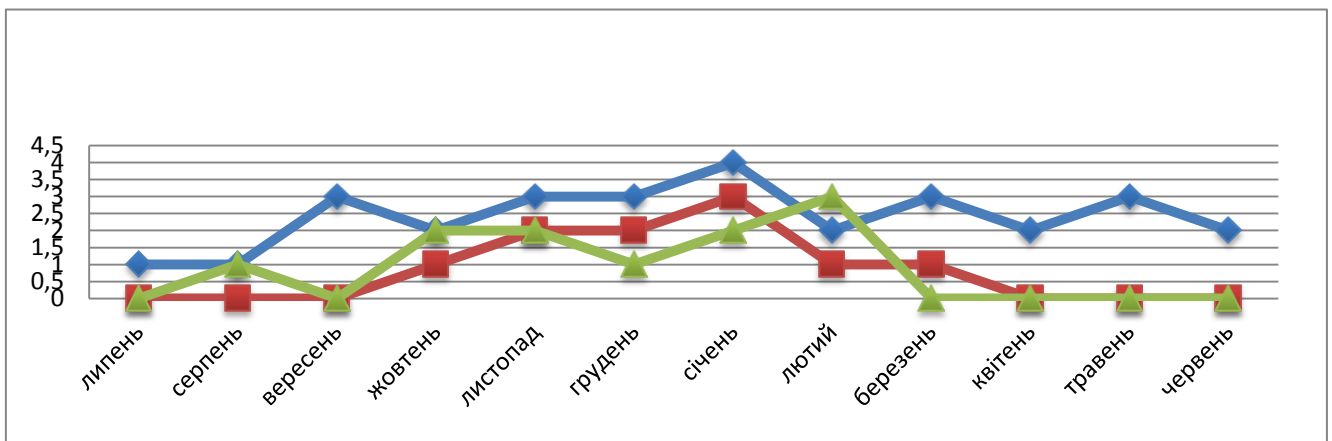


Рисунок 3.7 Рівень захворюваності залежно від пори року в основній групі

При цьому найбільша захворюваність в контрольній групі протягом 2009 -2011 років спостерігалась у зимовий період, а саме у період з жовтня по грудень (Рис.3.8).

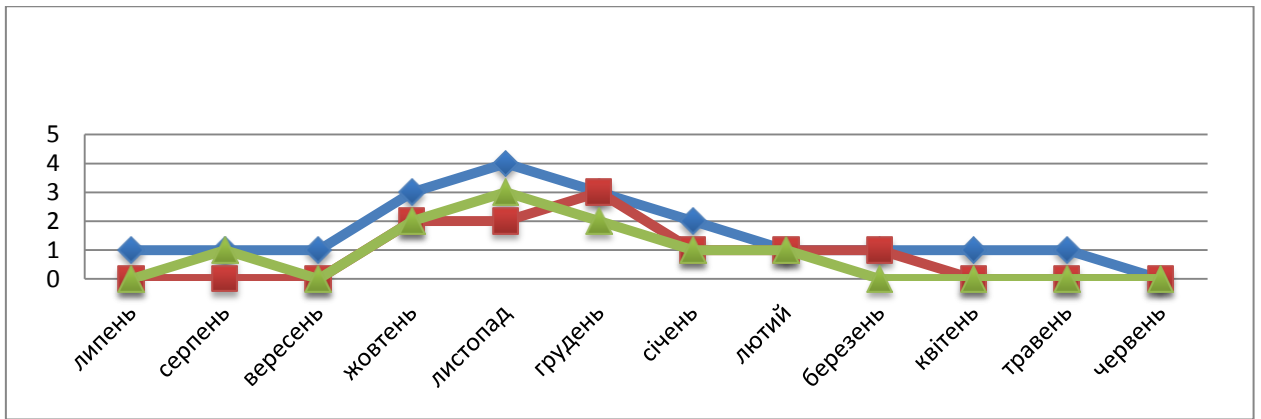


Рисунок 3.8 Рівень захворюваності залежно від пори року в групі порівняння

Таким чином, суттєвий вплив на частоту виникнення ГП у дітей мають: приналежність до чоловічої статі, вік до 2х місяців, ускладнення під час вагітності та пологів, ускладнений перебіг неонатального періоду, штучне вигодовування, соціально-побутові умови життя, а також сезонність.

РОЗДІЛ IV

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ПНЕВМОНІЇ З ТИМОМЕГАЛІЄЮ

Нами був проаналізований клінічний перебіг захворювання та були встановлені наступні закономірності. При аналізі анамнестичних даних нами було встановлено, що діти раннього віку поступали до стаціонару в середньому на $(4,5 \pm 0,34)$ добу від початку захворювання, частіше з іншими проявами ГРВІ (риніт, назофарингіт, кон'юнктивіт, трахеїт тощо) – $77,22 \pm 2,73$ %, стан їх поступово покращувався на $5,88 \pm 0,18$ добу (зменшення аускультативних змін, відсутність гіпертермії), а у інфекційному відділенні вони перебували в середньому $9,98 \pm 2,95$ днів.

ГП як самостійне захворювання виявлялася досить рідко, так, окрім ТМ, у $51,89 \pm 3,44$ % дітей з основної груп вона супроводжувалася дефіцитною анемією (I ст. – $96,36 \pm 1,79$ %; II ст. – $3,64 \pm 1,79$ %); у $12,74 \pm 2,30$ % – залишковими явищами перинатального враження ЦНС; у $7,08 \pm 1,77$ % – алергічним дерматитом тощо (Таб. 4.1)

Таблиця 4.1

Патологія, що супроводжує гостру пневмонію

Супутнє захворювання	М \pm m, %	Супутнє захворювання	М \pm m, %
----------------------	--------------	----------------------	--------------

1	2	3	4
Анемія	51,80 \pm 3,44	Гіпотрофія	0,94 \pm 0,67

1	2	3	4
Залишкові явища перинатального враження ЦНС	12,74 ± 2,30	Крипторхізм	0,47 ± 0,47
Залишкові явища перинатального враження ЦНС ВВС	12,74 ± 2,30 5,66 ± 1,59	Муковісцедоз	0,47 ± 0,47
		Ентеробіоз	0,47 ± 0,47
		Дакріоцистит	0,47 ± 0,47
Алергічний дерматит Кардіопатія	7,08 ± 1,77 1,42 ± 0,81	Дисплазія кульшових суглобів	0,94 ± 0,67
Алергічний дерматит Кардіопатія Отит	7,08 ± 1,77 1,42 ± 0,81 4,72 ± 1,46	Імунодефіцит	0,47 ± 0,47
		Розповсюджена герпесна інфекція	0,47 ± 0,47
Кандидозний стоматит	1,42 ± 0,81		

1	2	3	4

Клінічна картина НП у дітей раннього віку при поступленні до стаціонару характеризувалась субфебрильною температурою ($74,47 \pm 3,69$) %, малопродуктивним кашлем ($48,94 \pm 4,22$) % ($p < 0,001$), а у ($9,42 \pm 2,50$) % дітей супроводжувався нежиттю, задишкою ($45,0 \pm 4,22$) %, в'ялістю, слабкістю ($19,92 \pm 3,35$) %, зниженням апетиту ($17,40 \pm 3,24$) % (Табл.4.2).

Таблиця 4.2

Розповсюдженість основних клінічних симптомів у дітей раннього віку, хворих на пневмонію з супутньою тимомегалією.

Симптоми захворювання	М ± m, %
Температурна реакція:	
Нормотермія	$24,82 \pm 3,65$
Субфебрильна	$48,94 \pm 4,22$
Фебрильна	$25,53 \pm 3,69$
Гіпотермія	$0,71 \pm 0,71$
Кашель:	
частий	$33,33 \pm 5,37$
рідкий	$66,67 \pm 5,37$
продуктивний	$43,98 \pm 3,86$
малопродуктивний	$48,19 \pm 3,89$
сухий	$7,83 \pm 2,09$

Задишка	45,0 ± 4,22
Дистантні хрипи	12,86 ± 2,84
Симптоми загальної інтоксикації	19,92 ± 3,35

При характеристиці клінічної картини велике значення має оцінка фізикального статусу (зміни якого представлені на Рис.4.2): так найчастіше перкуторно виявляється легеневий звук з коробковим відтінком – 45,70 ± 4,07 %; аускультативно – жорстке дихання (97,35 ± 1,31%) та різнокаліберні розповсюджені вологі та сухі хрипи (68,87 ± 3,78 %).

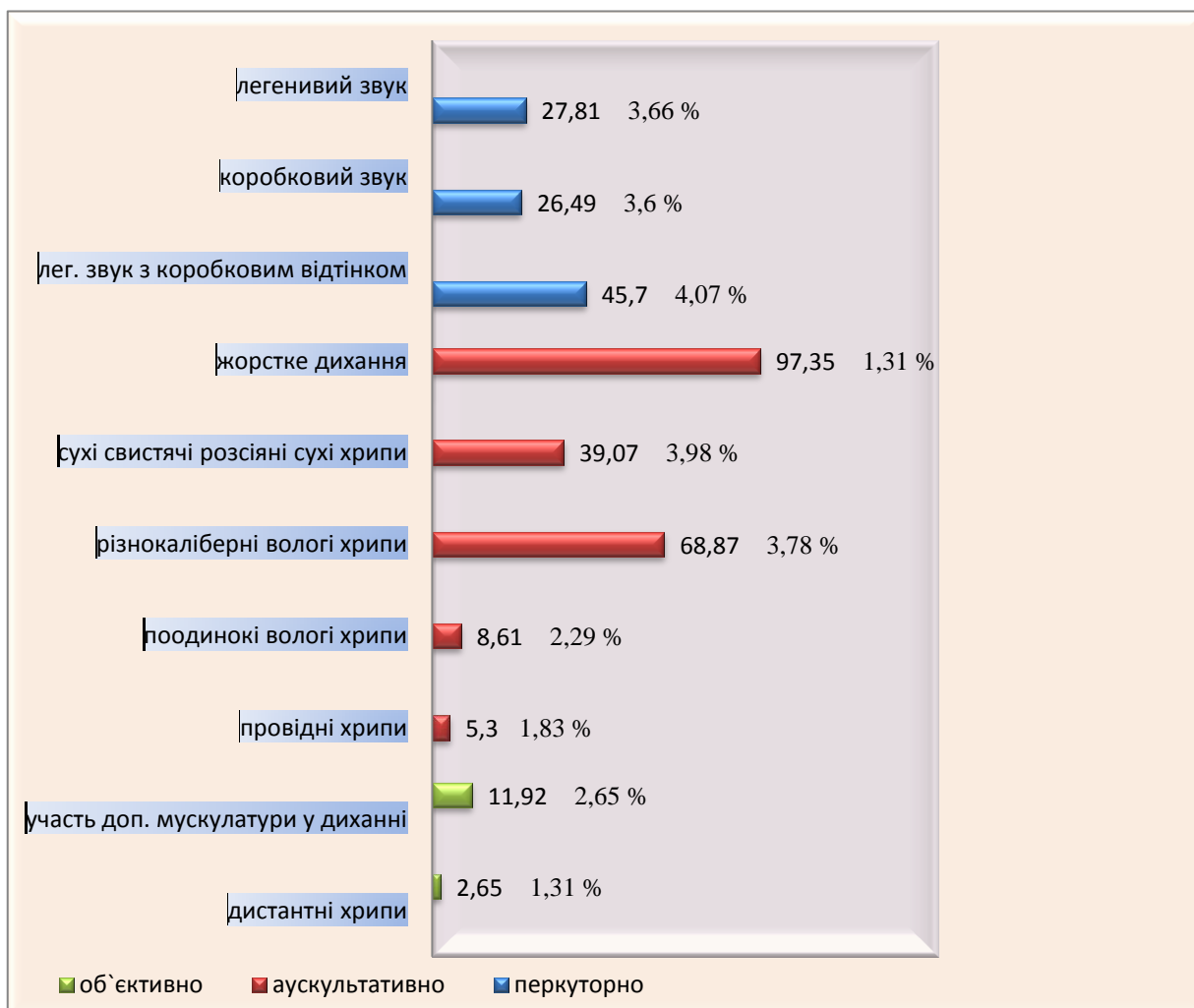


Рисунок 4.2 Основні фізикальні прояви пневмонії.

Ступінь збільшення за грудинної залози визначали на підставі обліку межі тіні тимуса з розрахунком кардіо – тиміко – торакального індексу за даними рентгенограми органів грудної клітки в прямій проекції. КТТІ визначалася як частка від ділення ширини кардіотимічної тіні (в мм) в місці біфуркації трахеї на поперековий розмір грудної клітки на рівні купола діафрагми (в мм). Даний показник у дітей грудного віку при збільшенні за грудинної залози становить 0,33 і вище, у дітей раннього віку – 0,38 і вище [50, 51].

Кількість хворих з тимомегалією I ступеню (КТТ-індекс 0,38-0,45) склала 65,1% і перевищувала кількість хворих з тимомегалією II ступеню (КТТ-індекс вище 0,45) майже в 1,8 рази (23,7%) та у 11,2% дітей встановлена ТМ III ст. (Рис.4.3).

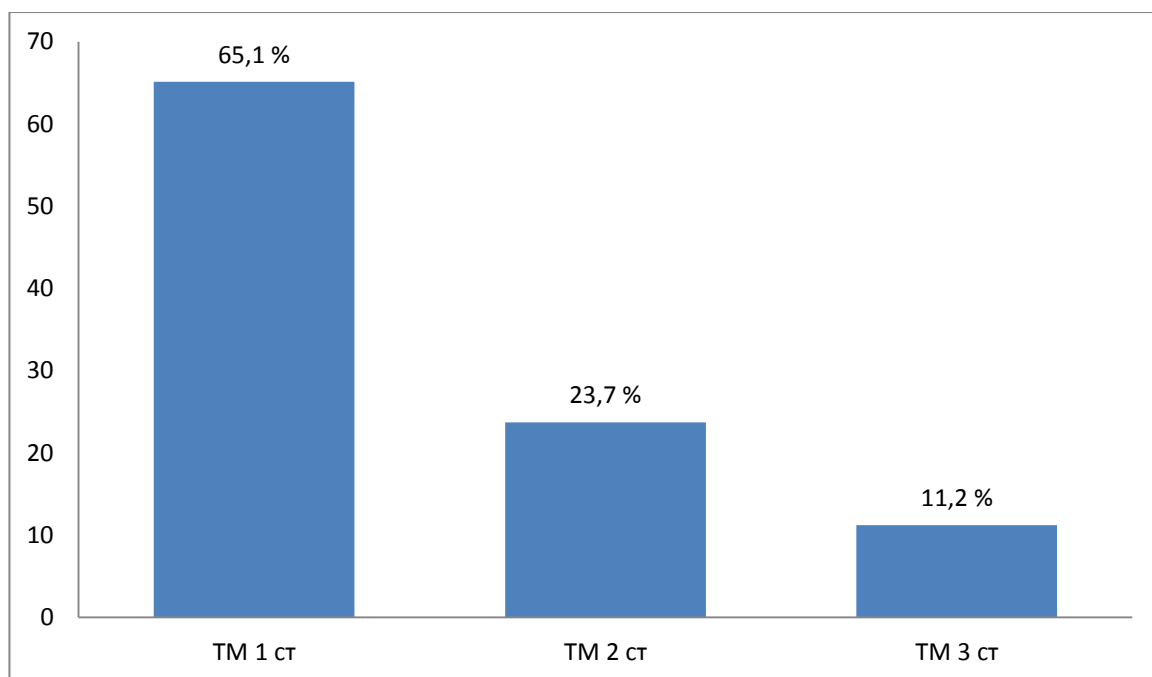


Рисунок 4.3 Розподіл хворих за ступенем тимомегалії при пневмонії

Виявлені такі зміни клінічного аналізу крові: $82,28 \pm 3,23$ % дітей групи обстеження мали рівень гемоглобіну та еритроцитів відповідний

анемії, у $65,22 \pm 4,07$ % – захворювання супроводжувалось патологічним зниженням рівня лейкоцитів. Інші суперечливі зміни ЗАК представлені в таб. 4.4. У дітей з групи порівняння спостерігалися зсув лейкоцитарної формули та збільшення ШОЕ.

Таблиця 4.4

Зміни клінічного аналізу крові у дітей хворих на гострій пневмонії.

Показник ЗАК		М ± m, %		
Тенденція відносно вікової норми		Підвищення	норма	Зниження
		Лейкоцити	20,29 ± 3,44	14,49 ± 3,01
Лейкоцитарна формула	Еозинофіли	18,79 ± 3,21 Еозинофілія – 8,27 ± 3,32	40,94 ± 4,04	31,54 ± 3,82
	Нейтрофіли	56,43 ± 4,21	15,71 ± 3,09	27,86 ± 3,80
	Лімфоцити	48,92 ± 4,26	10,07 ± 2,56	41,01 ± 4,19
	Моноцити	3,00 ± 1,71	8,00 ± 2,73	89,0 ± 3,14
ШОЕ		44,19 ± 4,39	25,58 ± 3,86	30,23 ± 4,06

** найбільш характерні зміни виділені напівжирним начертанням*

У клініці ГП в обох групах домінували прояви дихальної недостатності, при цьому у $95,78 \pm 1,31 \%$ дітей, хворих на ГП дихальна недостатність була на рівні О-I ступеню (Рис.4.5).

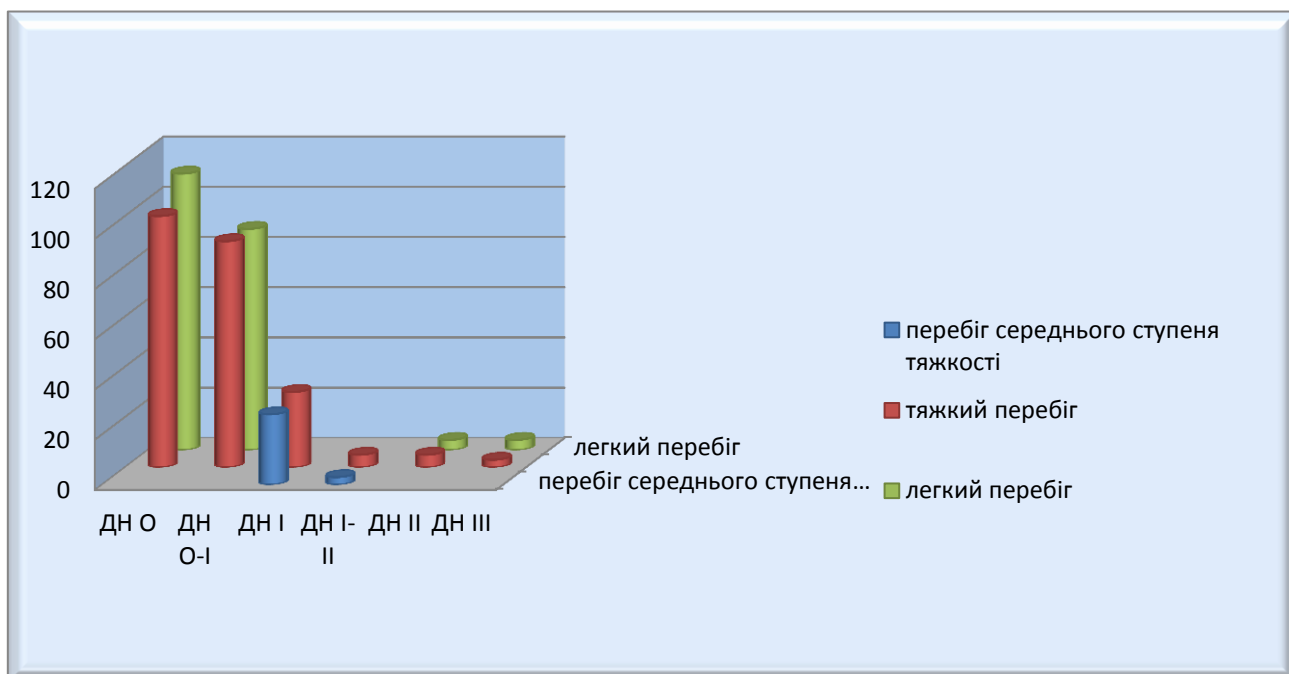


Рисунок 4.5 Розподіл дітей хворих на пневмонію за ступенями дихальної недостатності

Ускладнення були зафіксовані у 17 ($7,17 \pm 1,68 \%$) дітей основної групи, до них належать: нейротоксикоз – $41,18 \pm 12,30 \%$; гастро-інтестинальний синдром – $17,65 \pm 9,53\%$; а також отит $5,88 \pm 5,88 \%$ та кардіоміопатія – $5,88 \pm 5,88 \%$.

Таким чином, зважаючи на вказане вище, ГП на фоні тимомегалії в більшості випадків має перебіг середнього ступеня тяжкості, супроводжується патологічними станами інших систем організму.

РОЗДІЛ V

АНАЛІЗ ЛІКУВАННЯ ГП З СУПУТНЬОЮ ТМ

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, присвячених проблемі ГП, питання лікування захворювань на ГП не можуть вважатися достатньо вивченими. З метою встановлення ефективності лікування ГП проаналізовано історії хвороби дітей з обох груп. Перебіг захворювання у всіх дітей був середньої тяжкості. З анамнезу відомо, що кожна третя (32,5 %) дитина отримувала лікування ще на до госпітального етапі. Серед антибактеріальних препаратів найбільш часто використовувалися препарати групи цефалоспоринів – у $55,56 \pm 12,05$ % дітей, напівсинтетичних пеніцилінів – у $27,78 \pm 10,68$ %. Біологічно активні препарати приймали $33,33 \pm 11,43$ % дітей.

У пацієнтів контрольної групи нормалізація температури тіла наступала на $3,16 \pm 0,24$ день, а у дітей основної групи – на $4,54 \pm 0,54$ день. Середня тривалість антибіотикотерапії складала $7,43 \pm 0,44$ дні. Отримані результати в обох групах обстежених дітей достовірно не відрізняються ($p > 0,05$). Дана недостовірність результатів пов'язана з тим, що ми мали малу вибірку.

Нами була проведена оцінка симптоматичного лікування дітей, хворих на ГП середнього ступеня тяжкості. Встановлено, що при середньому ступені перебігу ГП $79,25 \pm 5,62$ % дітей потребували відхаркувальних препаратів (амброксол, бромгексин), у $24,53 \pm 5,79$ % дітей позитивний ефект визначається при призначенні муколітиків (АСС, мукалтин), однак $30,19 \pm 6,37$ % пацієнтів потребує призначення комбінації відхаркувальних засобів та симпатоміметиків. Висока ступінь запального компоненту зафіксована у $5,66 \pm 3,20$ % хворих на ГП (потребували призначення глюкокортикостероїдів – преднізолон, дексаметазон).

РОЗДІЛ VI

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хвороби органів дихання перебувають у центрі уваги лікарів не тільки в нашій країні, але й в усьому світі [17, 16, 18, 43]. У структурі захворюваності населення України ця патологія посідає перше місце, серед причин смертності - четверте [43].

Незважаючи на значні досягнення в розробці нових антибактеріальних, противірусних, протигрибкових препаратів, проблема успішного лікування пневмонії остаточно не вирішена й до тепер є однією з актуальних у практичній педіатрії. Триваючий ріст захворюваності й летальності свідчить про недостатнє використання тільки антибактеріальної терапії при цій патології.

Здоров'я дитини в значній мірі залежить від повноцінності імунного захисту, який в ранньому віці забезпечується за грудинною залозою. Саме тому патологія тимусу, а саме тимомегалія, відіграє значну роль в перебігу бронхолегеневої патології.

Під наглядом знаходилося 63 дитини, хворих на ГП, віком від 1 місяця до 3 років, що отримували лікування у інфекційних відділеннях Сумської міської дитячої клінічної лікарні (СМДКЛ) (з них 49 дітей з супутньою тимомегалією різного ступеню – основна група). Групу порівняння склали 14 дітей з пневмонією без супутньої патології.

Вивчення розмірів тимусу проводило під час рентгенологічного дослідження органів грудної клітки за допомогою визначення КТГІ.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою пакету комп'ютерних програм „Microsoft Excel” адаптованих для медико-

біологічних досліджень. Різницю результатів вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Нами було проаналізовано історії хвороб дітей з ГП, які перебували на лікуванні у інфекційному відділенні № 1 Сумської міської дитячої клінічної лікарні за період з 2009 по 2011 роки.

Серед них було 34 (69,3 %) та 15 дівчинки (30,6 %). Серед дітей, які захворіли на ГП з ТМ, 36 (73,5 %) були діти до 1 року, а 13 (26,5 %) – старше року. При цьому пік захворюваності спостерігається серед дітей до 1 місяця (36,1 %)

Підвищення захворюваності на ГП в основній групі за 2009 - 2011 рр. спостерігалась у осінньо-зимовий період, дані щодо коливання захворюваності протягом року виявилися недостовірними.

Встановлено, що суттєвий вплив на частоту виникнення ГП у дітей мають: приналежність до чоловічої статі, вік до 2 місяців, ускладнення під час вагітності та пологів, соматичні захворювання батьків, ускладнений перебіг неонатального періоду ($40,93 \pm 3,20\%$), наявність епізоду ГП в анамнезі, характер вигодовування (60,15% дітей знаходилися на штучному вигодовуванні), соціально-побутові умови життя, а також сезонність.

Клінічна картина ГП в основній групі наростала поступово (захворювання почалося з підвищення температури тіла, що в більшості випадків не перевищувало субфебрильних цифр ($48,94 \pm 4,22\%$), рідкого малопродуктивного кашлю, задишки та інших симптомів) – діти госпіталізувалися до стаціонару в середньому на $4,51 \pm 0,34$ добу від початку захворювання з супутніми іншими проявами ГРВІ (риніт, назофарингіт, кон'юнктивіт, трахеїт тощо) – $77,22 \pm 2,73\%$, стан їх поступово покращувався на $5,88 \pm 0,18$ добу, а у інфекційному відділенні вони перебували в середньому $9,98 \pm 2,95$ днів.

ГП як самостійне захворювання виявлялася досить рідко, так у $51,89 \pm 3,44$ % вона перебігала на фоні дефіцитної анемії (I ст. – $96,36 \pm 1,79$ %; II ст. – $3,64 \pm 1,79$ %); у $12,74 \pm 2,30$ % – залишковими явищами перинатального враження ЦНС; у $7,08 \pm 1,77$ % – алергічним дерматитом тощо.

У клініці ГП домінували прояви дихальної недостатності, при цьому у $95,78 \pm 1,31$ % дітей, хворих на ГП дихальна недостатність була на рівні O-I ступеню.

Ступінь тимомегалії в основній групі визначався за рахунок підрахунку КТТІ. Кількість хворих з тимомегалією I ступеню (КТТ-індекс 0,38-0,45) складала 65,1% і перевищувала кількість хворих з тимомегалією II ступеню (КТТ-індекс вище 0,45) майже в 1,8 рази (23,7%) та у 11,2% дітей встановлена ТМ III ст.

Виявлені зміни клінічного аналізу крові: $82,28 \pm 3,23$ % дітей групи обстеження мали анемічний синдром, у $65,22 \pm 4,07$ % – захворювання супроводжувалось патологічним зниженням рівня лейкоцитів. Дані зміни, очевидно, можна пояснити з одного боку зниженням напруги імунітету.

Низький рівень ускладнень - $7,17 \pm 1,68$ % у дітей групи обстеження (нейротоксикоз – $41,18 \pm 12,30$ % ; гастро-інтестинальний синдром – $17,65 \pm 9,53$ %; інфекційно-токсична нефропатія – $11,76 \pm 8,05$ %), що мають загально-інтоксикаційний характер, вказує на своєчасну діагностику і адекватне лікування ГП у інфекційному відділенні №1 Сумської міської клінічної лікарні.

ВИСНОВКИ

1. Основний вплив на частоту розвитку гострої пневмонії у дітей раннього віку з тимомегалією мають: приналежність до чоловічої статі, вік дитини до 2 місяців, ускладнення під час вагітності та пологів, соматичні захворювання батьків, ускладнений перебіг неонатального періоду, штучне вигодовування, негативні соціально-побутові умови життя.
2. Найбільша захворюваність на гостру пневмонію у дітей раннього віку з тимомегалією спостерігається у осінньо-зимовий період, а саме у листопаді – грудні, хоча і протягом інших місяців захворюваність була досить висока.
3. Пневмонія на фоні тимомегалії частіше перебігає на фоні дефіцитної анемії, залишкових явищ перинатального враження ЦНС, алергічних захворювань тощо.
4. У клініці пневмонії домінують прояви дихальної недостатності 0-I ступеню.
5. Рентгенологічний метод дослідження являється вирішальним в постановці діагнозу пневмонії та встановленні кардіо-торако-тимічного індексу.
6. Пневмонія на фоні тимомегалії супроводжується зниженням рівня лейкоцитів та анемічним синдромом.
7. Проблема тимомегалії в педіатрії потребує більш детального вивчення з метою вдосконалення методів діагностики та лікування дітей з пневмонією та розробки алгоритмів подальшого спостереження за даною групою дітей.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В своїй практичній діяльності лікарі мають звертати пильну увагу на дітей з тимомегалією, на фактори ризику та більшу ймовірність пневмоній у них.
2. Діти чоловічої статі, віком до 2 місяців, з ускладненнями під час вагітності та пологів у матері, з соматичними захворюваннями батьків, з ускладненим перебігом неонатального періоду, на штучному вигодовуванні, з негативними соціально-побутовими умови життя мають бути обстежені на предмет наявності тимомегалії.
3. Діти з тимомегалією, що хворіють на пневмонію, повинні обстежуватися на наявність анемічного синдрому та, за необхідності, отримувати відповідне лікування.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ТА ВИСТУПІВ

За темою магістерської роботи «Клініко – прогностичні показники несприятливого перебігу негоспітальних пневмоній у дітей раннього віку з тимомегалією»

1. Плахута В.А. Значення об'єктивних методів дослідження в діагностиці пневмоній// мат. Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. Суми, 2012 р.
2. Плахута В.А., Куропятник Н.П. Фактори ризику розвитку пневмоній у дітей раннього віку на фоні тимомегалії// мат. Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. Одеса, 2012 р.
3. Плахута В. А. Перебігу негоспітальних пневмоній у дітей раннього віку з тимомегалією// мат. Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. Суми, 2012 р.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Марушко Ю.В. Профілактика та терапія частих і рецидивних респіраторних захворювань у дітей – актуальна проблема педіатрії //Современная педиатрия. – 2006. - №2. – С. 32-36.
2. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева // Педиатрия. — 2001. — N 3 . — С. 4-8.
3. Тяжка О.В. Педіатрія (видання друге) – Вінниця: Нова Книга, 2008. – 402 – 421 с.
4. Neuroendocrine control of thymus physiology / W Savino, M Dardenne // Endocrine reviews. 09/2000; 21(4):412-43.
5. Особенности сердечно-сосудистой системы и иммуно-метаболический статус детей, подростков и лиц молодого возраста с тимомегалией в анамнезе / Ю.А.Гриневич // Фарес, Фазе Аль-Фарес — 14.00.09 — Москва, 2003
6. Ткаченко Ю.П. Тимомегалия (Этиология, патогенез, диагностика, клинические проявления, влияние на течение болезни, лечение) // Сб. науч. трудов МЗ Украины. Запорожский госуд. мед.университет. - 1995. - 101с.
7. Villa-Verde D.M., de Mello-Coelho V., Farias-de-Oliveira D.A. et all Pleiotropic influence of triiodothyronine on thymus physiology // Endocrinology. – 2003. – Vol.133(2). – P. 867-875.
8. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой пневмонии у детей. – К.: Знання України, 2002. – 106с.
9. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Рук. для практикующих врачей в 2 кн./ Под общей редакцией А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной.- М.: Литтерра, 2007.- С. 451–168 (Рациональная фармакотерапия: Сер. Руководство для практикующих врачей; Кн. 1).
10. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста/ Под редакцией Г.А. Самсыгиной.- М.: Миклош, 2006.- С. 187–250.

11. Buckingham S.C. Incidence and etiologies of complicated pneumonic effusion in children 1996–2001// *Pediatr. Infect. Dis. J.*- 2003.- 22.- 6.- P. 499–504.
12. Juven T., Mertsola J., Waris M. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children// *Pediatr. Infect. Dis. J.*- 2000.- 19.- P. 293–296.
13. Техническая база для рекомендаций ВОЗ по ведению больных пневмонией детей. Документ WHO/ARI/91/20. Geneva: WHO, 2001.
14. Щербаков В.С. Тимус: неопознанный объект // *Семейный доктор.* - 2000. - №9. - С.21-22.
15. Savino W., Smaniotto S., De Mello-Coelho V., Dardenne M. Is there a role for growth hormone upon intrathymic T-cell migration? // *Ann NY Acad Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 748-754.
16. Айзикович Л.А., Арион В.Я., Соколова Т.В., Москвина С.Н. Исследование функционального состояния вилочковой железы у детей с атопическим дерматитом // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* – 2002. - №4. – С.99.
17. Арсеньева Е.П., Пинелис В.Г. Гормональный статус у детей с соматическими заболеваниями // *Вопросы современной педиатрии.* - 2003. - Т.2, Приложение №1.-Материалы VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». - Москва. - 18-21 февраля, 2003. - С.34-35.
18. Хлыстова Э.С., Шмелева С.П., Калинина И.И. и др. Карта заселения органов иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В-лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса // *Иммунология.* - 2002. - №2. - С.80-82.
19. Кузьменко Л.Г., Семенихина К.Н., Неижко Л.Ю. и др. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования // *Педиатрия.* - 2002. - №6. - С.22-26.

20. Кулагина Н.Н., Пыков М.И., Фисенко В.А., Фисенко Ю.Ю. Значение ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии // Променева діагностика, променева терапія. - 2002. - №2. - С.22-25.
21. Webster J.L., Tonelli L., Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity // Annual Review of Immunology. – 2002. – Vol.20. – P.125-163.
22. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. – М.: Медицинское информационное агенство, 2002. – 651с.
23. Якобисяк М. Імунологія / Пер. з пол. В.В.Чоп'як. – В.: Нова книга, 2004. – 672 с.
24. Ярилин А.А. Старение иммунной системы и тимус // Клиническая геронтология. - 2003. - Т.9, №3. - С.8-17.
25. Marcovic L. Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones // Srp. Arh. Celok Lek. – 2004. - V.132 (5-6). - P.187-193.
26. Minniti S., Valentini M., Pinali L. et al Thymic masses of the middle mediastinum: report of 2 cases and review of the literature // J Thorac Imaging. – 2004. – Vol.19(3). – P.192-195.
27. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Педиатрия. – 2004. - №4. – С.4-6.
28. Вербицкая А.И., Солохин Ю.А., Назарова Н.Ф. и др. Особенности эхографии вилочковой железы у детей в различные возрастные периоды // Променева діагностика, променева терапія. - 2002. - №2. - С.18-21.
29. Григор'єва О.А. Особливості будови тимусу новонароджених (анатомо-експериментальні дослідження). Автореф. дис... канд.мед.наук. К., - 2002. - 19с.
30. Стинич О.А. Роль вірусно-бактеріальних асоціацій у формуванні рецидивуючих бронхітів у дітей раннього віку з синдромом гіперплазії тимусу // Сучасні інфекції. - 2002. - №1. - С.42-48.

- 31.Chen G., Marx A., Wen-Hu C. et al New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China // *Cancer*. – 2002. – Vol.95(2). – P.420-429.
- 32.Hasserjian R.P., Strobel P., Marx A. Pathology of thymic tumors // *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. – 2005. – Vol.17(1). – P.2-11.
- 33.Hale L.P. Histologic and molecular assessment of human thymus // *Ann Diagn Pathol*. – 2004. – Vol.8(1). – P.50-60.
- 34.Охотникова И.М., Агейкин В.А., Лозовская Л.С. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста // *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. – 2001. - №5. – С.81-87.
- 35.Adegboye V.O., Brimmo A.I., Adebo O.A. et al The place of clinical features and standard chest radiography in evaluation of mediastinal masses // *West Afr J Med*. – 2003. – Vol.22(2). – P.156-160.
- 36.Артеменко К.А. Ультразвуковое исследование вилочковой железы у детей, проживающих на территории Белгородской области // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. - 2001. - №1. - С.35-40.
- 37.Загородская М.М., Антонова Р.А. Рентгенологическое изучение вилочковой железы // *Український конгрес радіологів: Тези доп.* - Київ. - 1995. - С.51-52.
- 38.Найдина Т.К., Дворековский И.В., Астафьева А.Р. и др. Возрастная динамика размеров некоторых органов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. - 2003. - Т.2, Приложение №1.-Материалы УШ Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». - Москва. - 18-21 февраля, 2003. - С.54.
- 39.Стинич О.А., Співак М.Я., Серденко Б.Б. та ін. Показники гуморального імунітету у дітей раннього віку із синдромом гіперплазії тимусу // *Імунологія та алергологія*. - 2002. - №1. - С.22-25.

- 40.Li Y.Q., Han S.F., Yang L.J. Estimate of Recent Thymic Output Function-Quantification of T cell Receptor // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2003. – Vol.11(6). – P.667-672.
- 41.Okamoto Y., Douek D.C., McFarland R. D., Koup R. A. Effects of exogenous interleukin-7 on human thymus function // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 2851-2858.
- 42.Yarilin A.A., Belyakov I.M. Cytokines in the thymus: production and biological effects // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol.11(4). – P.447-464.
- 43.Врублевская Т.Я., Соловей О.И., Волянык М.П. Контроль содержания тяжелых металлов в плазме крови человека // *Клиническая лабораторная диагностика.* - 2002. - №4. - С.35-38.
- 44.Макарова Т.П., Мальцев С.В., Агафонова Е.В., Валиев В.С. Нарушение обмена цинка при различных вариантах нефропатий у детей // *Педиатрия.* – 2005. - №4. – С.34-37.
- 45.Гриневич Ю.А., Югринова Л.Г. Корреляционные связи эндокринной функции тимуса и других желез внутренней секреции на этапах развития хориокарциномы матки // *Вопросы онкологии.* - 2002. - Т.47, №2. - С.209-213.
- 46.Coutinho A., Caramalho I., Seixas E., Demengeot J. Thymic commitment of regulatory T cells is a pathway of TCR-dependent selection that isolates repertoires undergoing positive or negative selection // *Curr Top Microbiol.* – 2005. – Vol.293. – P.43-71.
- 47.Аутеншлюс А.И., Иванова О.В., Дегтярева В.Г., Косачева А.А. О чувствительности лимфоцитов к гормонам тимуса у детей с патологией ЦНС различного генеза // *Иммунология и клиническая иммунология.* – 2002. - №3. – С.181-185.
- 48.Лаповець Л.Є., Акімова-Темчук В.М., Луцик Б.Д. Функціональна активність тимусу у здорових осіб та хворих на стабільну стенокардію в умовах дії дозованого фізичного навантаження // *Імунологія та алергологія.* - 2002. - №2. - С.16-18.

49. Erickson M., Morcowski S., Lehar S. et al. Regulation of thymic epithelium by keratinocyte growth factor // Blood. – 2002. – Vol.100(9). – P.3269-3278.
50. Ткаченко Ю.П. Нейроендокринний та імунний статус дітей раннього віку з тимомегалією: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.00.09. – Київ, 1994. – 45 с.
51. ТОКАРЧУК Н.І. Морфофункціональний стан тимусу, гіпофізарно-тиреоїдної системи та оптимізація лікування дітей раннього віку, хворих на гостру пневмонію: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.00.09. – Вінниця, 2007. - 38 с.