



4857173

СИРОТИНА
Ольга Борисовна

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИМУСА
У ДЕТЕЙ В НОРМЕ,
ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СОСТОЯНИЯХ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

13 ОКТ 2011

Москва – 2011

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России (ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздравсоцразвития России)

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Зубарева Елена Анатольевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Котляров Пётр Михайлович

доктор медицинских наук,
профессор

Ольхова Елена Борисовна

доктор медицинских наук,
профессор

Троян Владимир Николаевич

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова" Минздравсоцразвития России

Защита состоится «21» декабря 2011 года в 11³⁰ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.041.04 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико - стоматологический университет» Минздравсоцразвития России по адресу: 125006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4, строение 7.

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико - стоматологического университета (127206, Москва, ул. Вучетича, д.10а).

Автореферат разослан «27» сентября 2011 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Хохлова Татьяна Юрьевна

Актуальность темы исследования

По мнению многих исследователей, тимус (Тм) является самым малоизученным органом, который на протяжении жизни человека претерпевает изменения в размерах и морфологическую трансформацию [А.А Ярилин, 2004; S.M. Muller, 2005]. Влияние Тм и его иммуннонейроэндокринные взаимодействия с другими органами имеют особое значение в детском возрасте, так как эти системы обеспечивают нормальное развитие ребёнка, поддерживают иммунологическую реактивность и способствуют адаптации к различным факторам окружающей среды [М.М. Литвина Н.И. Шарова и др., 2004; И.С Фрейдлин, 2005; Григорьева В.Н., 2006]. У детей с патологией Тм отмечается высокий уровень осложнений различных заболеваний и летальности, что связано с иммунной дисфункцией [Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, 2001; В.М. Петренко, 2005; Y.Yinon, Y.Zalel, B. Weisz et al., 2007].

Однако изменения самого Тм, а также его реакции на другие процессы, происходящие в организме, изучены недостаточно. Это обусловлено отсутствием комплексных исследований данного органа, сложностью прижизненного морфологического его изучения. Сведения о возможности ультразвукового исследования (УЗИ) Тм представлены в литературе кратко, на небольшом количестве обследованных и в ограниченных возрастных группах: у новорождённых [С.М. Воеводин, 1989; Е. К. Будаева, 2007; E. Yakeler, A. Tambag, A. Tunaci et al., 2004; H. Y. Park, I. Hertz-Picciotto, J. Petrik et al., 2008], детей первого года жизни [И. В. Дворяковский, 2000; Н.Н.Кулагина, 2007; E.J. Adam, 1993; E. Yakeler, A. Tambag, A. Tunaci et al., 2004], до 3-х лет [Л.Г.Кузьменко, 2002; H.Hasselbalch, 2000; B. K. Han, Y. L. Suh, H. K. Yoon, 2001], до 5 лет [А. И. Вербицкая, Ю. А. Солохин, Н. Ф. Назарова и др., 2001; S. Tamasi, E. Rossi, M. Carbone et al., 2000]. Появились первые краткие сведения, касающиеся применения эхографии у детей раннего возраста в руководствах по ультразвуковой [Л.И.Ильенко, Е.А.Зубарева, В.В.Митьков, 2003] и лучевой диагностике [А.Ю.Васильев, Е.Б. Ольхова, 2010].

Формирование иммунной системы плода находится в прямой зависимости от соматического, эндокринного и иммунологического состояния материнского организма и течения гестационного процесса. Вместе с тем, функционирование иммунной системы плода, определяющее его внутриутробное благополучие, может влиять на развитие беременности и ее исход [В.И. Кулаков, Ю.И. Барашнев, 2000; Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева, 2001; А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева и др., 2004; Г. М. Савельева, М. А. Курцер, П. А. Клименко и др., 2005]. В этой связи научный интерес представляет изучение особенностей развития и формирования Тм плода, как центрального органа иммуногенеза. Однако, до настоящего времени отсутствуют стандартизованная методика УЗИ Тм и необходимые ультразвуковые нормативы оценки этого органа в антенатальном периоде. У детей также не определены стандартные ультразвуковые нормы параметров Тм для каждого возрастного периода.

Остаются неисследованными с позиций УЗИ изменения, происходящие в Тм в процессе возрастной инволюции (ВИ). В литературе не представлены

влияние вакцинации на показатели Тм по данным УЗИ и оценка его состояния в период вакцинации у детей. Между тем, УЗИ Тм представляет несомненный интерес, особенно в такой ответственный период жизни ребёнка, когда происходит первичный иммунный ответ на большинство антигенов и выработка специфических антител на введение вакцины.

Принимая во внимание ведущую роль иммунологических и, в частности, аутоиммунных механизмов в развитии сахарного диабета типа 1 (СД 1) [И.И.Дедов, Т.Л.Кураева, 2007; M. Y. Donath, J. Storling, L. Berchtold et al., 2008], актуальным представляется изучение роли различных нарушений аутоиммунного статуса в возникновении перинатальной патологии при СД 1. В литературе отсутствуют сведения о состоянии Тм (по данным УЗИ) у плодов при СД 1 беременных и у детей с этим заболеванием. Поэтому УЗИ Тм при СД 1 и изучение его состояния в антенатальном и детском возрасте имеет важное теоретическое и практическое значение.

Недостаточно разработанным остаётся вопрос о тимомегалии у детей, как в отношении трактовки данных УЗИ, так и оценки здоровья детей с тимомегалией. Проблема тимомегалии является в настоящее время особенно актуальной, поскольку имеются данные о росте частоты увеличения Тм у детей, высоким уровне заболеваемости и смертности детей с этой патологией [М. Н. Ярцев, К. П. Яковлева, 2005; Е.Н. Байбарина, Г.Н. Буслаев, Д.Н. Дегтярёв, 2007; D. L. Jeppesen, 2003]. Поэтому изучение размеров, анатомических особенностей, экоструктуры и кровотока в Тм при тимомегалии, в связи со значением Тм для растущего организма, представляет собой важную и нерешённую до конца проблему.

Нельзя не отметить, недостаточное изучение возможностей УЗИ в диагностике и особенно дифференциальной диагностике опухолей Тм у детей. Основные исследования в этой области основаны, главным образом, на рентгенологических методах. Между тем, диагностические возможности УЗИ и в этом отношении ещё далеко не исчерпаны, благодаря отсутствию лучевой нагрузки и других преимуществ, присущих этому методу, особенно применительно к детскому возрасту.

Изучение данных, представленных в литературе, показывает, что, несмотря на 20-летнюю историю УЗИ Тм у детей, к сожалению, публикации, касающиеся специфических особенностей, преимуществ и недостатков УЗИ при патологии этого органа, все еще носят отрывочный характер. Становится совершенно очевидной необходимость проведения систематического и детального исследований в этой области, а также разработка научно-практических рекомендаций по применению УЗИ для диагностики патологии Тм. Изложенное определило актуальность нашего исследования, обусловленного необходимостью изучения состояния Тм и его особенностей у растущего организма, от антенатального периода до периода половой зрелости.

Цель исследования

Совершенствование и оптимизация ультразвукового исследования для повышения эффективности оценки состояния тимуса у плодов и детей.

Задачи исследования

1. Разработать ультразвуковые критерии нормативных параметров тимуса плодов 32-38 недель гестации и у детей различных возрастных групп.
2. Изучить динамику возрастной инволюции тимуса по результатам УЗИ в различных возрастных группах детей.
3. Определить по данным УЗИ особенности влияния вакцинации на изучаемые показатели тимуса у детей.
4. Оценить состояние тимуса плодов у беременных с СД 1 по данным УЗИ.
5. Охарактеризовать по результатам УЗИ состояние тимуса при СД 1 у детей и изучить динамику его инволюции при этом заболевании. Выяснить особенности состояния тимуса по данным УЗИ в зависимости от клиники и течения СД 1 у детей.
6. Установить особенности состояния тимуса и его эхосемиотику у детей с тимомегалией при разных ее вариантах (транзиторная, стойкая), в том числе в условиях проспективных и длительных наблюдений.
7. Определить возможности УЗИ в диагностике доброкачественных тимом у детей с учетом морфологических признаков и выделить их ультразвуковые характеристики.

Научная новизна исследования

Настоящая работа является обобщающим научным исследованием, посвященным изучению возможностей современных ультразвуковых технологий в оценке состояния тимуса от антенатального периода до 18 лет.

Впервые на репрезентативном материале разработаны ультразвуковые нормативы тимуса у плодов 32-38 недель гестации и детей до 12 лет, установлены ультразвуковые особенности вариантов анатомического строения тимуса. На основании УЗИ изучена возрастная инволюция тимуса у здоровых детей, а также её особенности при патологии (СД 1, тимомегалия). Впервые исследовано состояние тимуса по данным УЗИ в динамике вакцинального процесса. Установлена роль тимуса в формировании различных типов вакцинального ответа при вакцинации и ревакцинации АКДС, развитии вакцинальных реакций у детей. Впервые получены данные об изменениях тимуса у плодов и новорождённых детей от матерей с СД 1, установлено участие тимуса в развитии СД 1 у детей и подростков, проведена корреляция эхосемиотики Тм с длительностью и тяжестью его течения. Расширены представления по комплексной ультразвуковой оценке Тм при разных формах тимомегалии. Впервые изучена и представлена ультразвуковая семиотика тимомегалии и доброкачественных тимом у детей, и их дифференциальная диагностика.

Практическая значимость

Проведенные исследования позволили значительно расширить представления о возможностях ультразвуковой диагностики состояния Тм у плодов и детей. На основании проведенного исследования разработана унифицированная методика УЗИ тимуса и стандартный протокол для оценки полученных данных.

Разработана и обоснована методика УЗИ Тм плода в III триместре беременности. В дополнение к существующим критериям ультразвуковой оценки Тм у детей раннего возраста, разработаны нормативные показатели параметров морфометрии Тм у плодов 32-38 недель гестации и у детей от неонатального до подросткового возраста. Апробированы анатомические варианты типирования формы Тм у детей разного возраста. Применение УЗИ Тм у детей позволяет оценить состояние Тм на доклиническом этапе иммунных и эндокринных нарушений. Выделение ультразвукового симптомокомплекса при патологии Тм и внедрение его в практику специалистов УЗД позволяет стандартизировать визуальную оценку ультразвуковой картины и её протоколирование, что способствует правильной интерпретации полученных данных и снижает субъективизм практических врачей в определении заключения. Внедрение комплексного подхода к ультразвуковой оценке Тм у детей позволяет оптимизировать и улучшить диагностику патологии самого Тм и оценку его состояния при коморбидной патологии. Ультразвуковой мониторинг в процессе вакцинации детей позволяет осуществить дифференцированный и индивидуальный подход к вакцинированию детей АКДС. Представлена ультразвуковая семиотика тимомегалии и доброкачественных тимом у детей, позволяющая проводить дифференциальную диагностику этой патологии Тм.

Основные положения, выносимые на защиту

1. УЗИ с использованием доплеровских технологий является приоритетным и высокоинформативным методом оценки Тм у плодов и детей от неонатального периода до подросткового возраста. УЗИ дает возможность неинвазивно оценивать возрастную инволюцию Тм, и выявлять структурные изменения в зависимости от разных возрастных периодов у детей.

1. Результатом стандартизации методики является детальная оценка Тм (форма, морфометрия, структура, кровоток) у детей от периода новорожденности до 12 лет и выявление комплекса ультразвуковых изменений Тм при различных состояниях (СД 1, вакцинация, тимомегалия, доброкачественные тимомы).

2. Тм, как главный орган иммуногенеза, реагирует на вакцинацию АКДС у детей нестереотипно, а в виде 3 типов вакцинальной реакции в зависимости от степени его увеличения. Существует зависимость между степенью увеличения Тм и развитием поствакцинальных реакций.

3. Наличие СД 1 у беременной оказывает влияние на состояние Тм плодов, которое проявляется врожденной тимомегалией. У новорожденных детей от матерей с СД 1 установлен различный характер изменений Тм в зависимости от течения заболевания у матери в период беременности. У детей с СД 1 имеет место стойкая длительная тимомегалия, отсутствие возрастной инволюции, персистенция Тм и усиление васкуляризации. Степень увеличения Тм зависит от длительности и тяжести течения заболевания.

4. УЗИ является информативным диагностическим методом выявления и оценки характера доброкачественных опухолей Тм у детей, дифференциальной диагностики с тимомегалией и динамического наблюдения после лечения.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздравсоцразвития России, входит в план НИР ГБОУ ВПО ДВГМУ МЗ СР России ((№ государственной регистрации 01201168396).

Личный вклад соискателя

Автором лично определены тема исследования, направление научного поиска, постановка цели и задач, разработка дизайна исследования, сбор первичных данных, статистическая обработка материалов исследования, анализ и обобщение полученных результатов, оформление диссертации. Автором проведены все УЗИ Тм (7492) и большая часть УЗИ внутренних и поверхностно расположенных органов (1678).

Апробация работы

Основные положения работы представлены на Русско-Японском международном симпозиуме, Благовещенск, 2000 г.; V региональной научно-практической конференции с всероссийским участием, Владивосток, 2002 г.; III Дальневосточной конференции по ультразвуковой диагностике, Хабаровск, 2002 г.; Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы эндокринологии», Благовещенск, 2005 г.; II Дальневосточном съезде специалистов УЗД, Хабаровск, 2005г.; V Международном Конгрессе «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения», Хабаровск, 2006 г.; V Всемирном Конгрессе по иммунологии и аллергологии, Москва, 2007 г.; V съезде Российской Ассоциации специалистов УЗД, Москва, 2007 г.; Всероссийском форуме по аллергологии и иммунологии, Санкт-Петербург, 2010 г.; III съезде специалистов УЗД Дальневосточного округа, Благовещенск, 2010 г.; заседаниях городского и краевого обществ специалистов УЗД, Хабаровск, 2003-2011 гг.; V Всероссийском Национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2011», Москва, 2011 г.; I Международном Конгрессе по перинатальной медицине, Москва, 2011г.; 13-ом Международном Конгрессе по ультразвуку в медицине и биологии, Вена (Австрия), 2011г.; межкафедральном апробационном совете ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздравсоцразвития России (30.05.2011г.); на заседании кафедры лучевой диагностики Московского медико-стоматологического университета (23.06.2011).

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Результаты исследования и разработанная комплексная стандартизованная методика УЗИ Тм внедрены в практическую работу отделений УЗД лечебных

учреждений здравоохранения Дальневосточной и Сахалинской железных дорог ОАО "РЖД": НУЗ "Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1", НУЗ "Отделенческая поликлиника на ст. Хабаровск-1", НУЗ "Отделенческая больница на ст. Владивосток", НУЗ "Отделенческая больница на ст. Комсомольск", НУЗ "Отделенческая больница на ст. Тында", НУЗ "Отделенческая больница на ст. Южно-Сахалинск"; ГУЗ "Детская краевая клиническая больница" Минздравсоцразвития Хабаровского края, ГУЗ "Перинатальный Центр" Минздравсоцразвития Хабаровского края, МУЗ "Родильный дом №1" г. Хабаровска, МУЗ "Детская городская больница им. В.М. Истомина" г. Хабаровска, педиатрического и УЗД отделения Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН-НИИ охраны материнства и детства, ОГУЗ "Амурская областная клипическая больница" Минздравсоцразвития России (г. Благовещенск), Республиканской больнице №1 - Педиатрического Научно-медицинского Центра Минздравсоцразвития республики Саха (Якутия) (г. Якутск).

Основные положения работы включены в учебные программы кафедры клинической диагностики, кафедры педиатрии с курсом неонатологии, кафедры детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "Дальневосточного государственного медицинского университета" Минздравсоцразвития России, в Хабаровском филиале Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН-НИИ охраны материнства и детства, кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлиники и инфекционных болезней, и курса функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО "Владивостокского государственного медицинского университета" Минздравсоцразвития России, кафедры педиатрии ФПК ППС ГБОУ ВПО "Читинской государственной медицинской академии" Минздравсоцразвития России.

Подана заявка на патент (регистрационный №2011106421, от 21.02.2011г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 53 печатные работы, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук, издана монография "Ультразвуковое исследование тимуса у детей раннего возраста" («РИОТИП».- Хабаровск.- 2002г. ISBN 5-88570-248-9).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 253 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Работа включает 63 таблицы, 87 рисунков. Указатель литературы содержит 310 источников (168 отечественных и 142 зарубежных публикаций).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика собственных наблюдений; объем, материалы и методы исследования

Таблица 1

Группы обследованных и методы исследования	Количество
Группы обследованных	
Плоды в сроке 32-38 недель:	
• у здоровых беременных с физиологически протекающей беременностью	100
• у беременных с СД 1	36
Здоровые дети:	
• новорождённые дети 5 дней жизни	30
• в возрасте от 5 дней до 18 лет	1290
• 4 месяцев (период вакцинации АКДС)	52
• 4 месяцев невакцинированные (АКДС)	64
Дети с заболеваниями:	
• сахарный диабет типа I	204
• тимомегалия	486
• доброкачественные тимомы	26
Методы исследования:	
I. Клинико-anamnestический анализ	166
• историй родов и карт развития новорожденных	637
• поликлинических карт	846
• историй болезни	1124
• клинический осмотр	
II. Ультразвуковое исследование тимуса	7492
• Цифровая серошкальная эхография (В-режим)	588
• Спектральная импульсная доплерометрия	1118
• Цветовое и энергетическое картирование	
III. Ультразвуковое исследование :	3175
органов брюшной полости	2075
щитовидной железы	348
эхокардиография	285
почек	346
матки и яичников	72
яичек	49
IV. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	196
V. Патоморфологическое исследование тимуса	
плодов	50
детей	238

Работа основана на данных анализа результатов УЗИ Тм плодов 32-38 недель гестации при физиологическом течении беременности, Тм 1290

здоровых детей от неонатального периода до пубертатного возраста включительно и тех же возрастных контингентов обследованных при некоторых заболеваниях и состояниях (табл.1,рис.1).



Рис. 1 Группы обследованных

Характеристика клинических наблюдений представлена по группам в соответствие с принятыми требованиями к организации клинических исследований и стандартами качественной клинической практики [В.В. Власов,2001]. Все исследования проводили с информированного согласия родителей и руководителей ЛПУ. С целью разработки и обоснования стандартной методики УЗИ, изучения нормальной анатомии Тм и разработки нормативных ультразвуковых параметров обследовано:

- 100 плодов 32-38 гестации (при физиологическом течении беременности, неотягощённой наследственности и благоприятном акушерском анамнезе беременных) во время скрининговых УЗИ;
- 30 здоровых новорождённых детей 5 суток жизни;
- 1290 здоровых детей в возрасте от 5 дней до 18 лет.

Сроки беременности от 32 недели до 38 недели были выбраны неслучайно, поскольку именно в третьем триместре беременности, по данным морфологических исследований, Тм полностью сформирован и функционально активен. Возраст беременных составил 17-32 лет ($25,3 \pm 2,34$). У 58 женщин данная беременность была первой, у 38 – второй и у 4-х – третьей. Группу для изучения Тм в норме составили 1290 детей в возрасте от 5 дней до 18 лет, проживающих в г. Хабаровске и Хабаровском крае, соматически здоровых (вакцинированных в эпикризные сроки, в том числе АКДС), из них мальчиков –

654, девочек – 636. Критериями отбора для включения в группу здоровых детей служили физиологически протекающая беременность у матери, отсутствие изменений при УЗИ плода и плаценты во время беременности, физиологические роды (оценка по шкале Апгар 8-10 баллов). Учитывали отсутствие жалоб и клинических признаков заболеваний, нормальные показатели крови и мочи. Состояние здоровья детей оценивалось педиатром по месту жительства в соответствующих лечебных учреждениях. В этой группе детей отмечены нормальные показатели физического развития (рост и масса тела, соответствующие возрасту), отсутствие медицинских отводов при выполнении обязательных профилактических прививок.

Данные УЗИ Тм у плодов и здоровых детей сопоставляли с результатами патологоанатомического исследования (ПАИ), а именно, линейных размеров и массы Тм (Мтм), полученные при ПАИ Тм у 50 мертворожденных 32- 38 недель гестации - мужского 33(66%) и женского 17 (34%) пола и 212 детей - мальчиков 120 (57,1%) и девочек 90(42,9%) в возрасте от 5 дней до 12 лет, погибших от разных причин травматического характера, но у которых, по секционному данным, не было выявлено патологии Тм. Распределение погибших детей по возрасту: до 3-х месяцев – 50 детей, 4-6 месяцев – 35 детей, 7-9 месяцев – 30 детей, 10-12 месяцев – 21, 1-3 года – 20, 4-6 лет-18, 7-9 лет -20, 10-12 лет -18 детей.

Изучение состояния Тм в процессе вакцинации (АКДС) было проведено у 52 детей в возрасте 4-х месяцев. Отдельную группу составили невакцинированные (в связи с отказом родителей) 64 ребенка в возрасте 4-х месяцев (29 девочек и 35 мальчиков), для выяснения возможных различий показателей морфометрии Тм, в сравнении с вакцинированными детьми.

УЗИ Тм 36 плодов проведено у беременных с СД 1, а, в последующем новорождённым детям этих матерей на 5 сутки жизни. Анализ состояния здоровья беременных с СД 1 и новорождённых детей, а также выявленной коморбидной патологии проведен при участии акушеров и неонатологов. В 26 случаях (72,2%) беременность закончилась срочными родами на сроке 38–39 нед, в 10 (27,8%) - проведена операция кесарева сечения на сроке 37-38 недель, из них в 5 случаях (13,9%) – в плановом порядке, 5(13,9%) – в экстренном, в связи с декомпенсацией СД 1 и гестозом беременных. Масса тела детей при рождении составляла в среднем $3320 \pm 0,0031$ грамм (2450 – 4570 г), рост $52,4 \pm 0,0024$ см (49-56см). Оценка при рождении по шкале Апгар составила 6-8 баллов ($6,52 \pm 0,0011$). Состояние при рождении оценено средней тяжести (80,6%) и тяжёлое (19,4%). Из них 9 детей (25%) переведены в отделение реанимации в связи с тяжестью состояния, обусловленной различными вариантами нарушений адаптации и органной патологией в раннем неонатальном периоде.

Изучение состояния Тм было проведено у 204 детей с СД 1 в возрасте от 4-х до 18 лет (из них 124 мальчиков и 80 девочек).

Тимомегалия была диагностирована у 486 детей (из 612, направленных на УЗИ Тм с подозрением на тимомегалию) в возрасте от 5 дней до 3-х лет

(мальчиков 312 (64%), девочек 174(36%)). Диагноз основного заболевания устанавливали специалисты соответствующего профиля. На протяжении длительного проспективного исследования (от 2 до 10 лет), автор осуществил УЗИ Тм этим детям от 5 до 22 раз ($15,4 \pm 3,84$) и внутренних органов от 14 до 38 раз ($21,6 \pm 5,12$) с целью динамического мониторинга. Анализ состояния здоровья и впервые выявленных сопутствующих заболеваний проведен при участии педиатров, эндокринологов, иммунологов.

Группу с доброкачественными тимоматами составили 26 детей в возрасте 6 месяцев-14 лет, которым проводилось обследование и последующее оперативное лечение (18 мальчиков-69,2% и 8 девочек-30,8%). Дети поступали с жалобами на общую слабость и быструю утомляемость - 18(81,8%), боли в груди неопределённого характера - 5 (22,7 %), одышку - 7(31,8%), кашель - 5(22,7%), повышение температуры тела - 4 (15,4%), мышечную слабость - 11(50%), которая проявлялась в виде «усталости» при физической нагрузке (ходьбе и беге), ощущении «затёкших рук и/или ног». У 4-х детей (15,4%) жалобы отсутствовали. Все дети были направлены на УЗИ Тм педиатрами в связи с указанными жалобами и изменениями, выявленными при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (РГ ОГК) в виде расширения тени средостения, с подозрением на опухоль. 9 детей (34,6%) направлены на УЗИ Тм после консультации детского невропатолога для исключения патологии Тм, как причины миастенического синдрома. Всем 26 детям проведено оперативное лечение - видеоторакоскопическая тимомтимэктомия.

Общеклинические и лабораторные исследования у детей и беременных проводили с помощью стандартных методик, консультации профильных специалистов осуществляли по показаниям. Общий анализ крови и мочи, уровней глюкозы в крови и моче, HbA1c проводился врачами клинических лабораторий по стандартным методикам на гемоанализаторах Micros 60 Horiba ABX Diagnostics (США), Chem Well (США), анализаторе мочи AutionMax(Япония). Рентгенография органов грудной клетки (РГ ОГК) в прямой проекции проведена 196 детям по стандартной методике на аппарате КРТ Электрон ОКО (Россия).

Клинико-anamnestические данные включали сведения о пери- и постнатальном развитии ребенка, особенностях соматического статуса. Данные клинического осмотра и УЗИ каждого ребенка вносили в карту, где отражали динамику клинических симптомов и данных УЗИ, особенности клинической картины, наличие сопутствующих заболеваний, консультации специалистов, результаты дополнительных методов исследования: определение уровней глюкозы в крови и моче, HbA_{1c}, РГ ОГК в прямой проекции (196), УЗИ органов брюшной полости -всем детям (2075), по показаниям - УЗИ щитовидной железы (348), сердца (285), почек (346), матки и яичников (72), яичек (49).

Гистологическое исследование операционного материала проводили специалисты соответствующего профиля по общепринятой методике с

использованием комбинированной классификации экспертной группы ВОЗ [Rosai J., 1999].

В качестве **основного метода исследования** всем детям выполняли УЗИ Тм. Данное исследование проводили на ультразвуковых аппаратах ACUSON 128 XP/m (США), LOGIQ 700 Expert (General Electric Medical Systems, США), LOGIQ 5 (General Electric Medical Systems, США), линейными широкополостными датчиками, с частотой 7-13 МГц. У детей старше 2-х лет в ряде случаев использовали конвексные и секторные датчики с частотой 3,5-5 МГц для улучшения визуализации Тм.

Исследование выполняли в положении ребенка на спине с запрокинутой назад головой. Использовали различные доступы: трансстернальный, парастернальный, через межреберные промежутки, неосцифицированные участки грудины, супрастернальный (у детей старше 3-х лет), обязательно в двух плоскостях сканирования (продольной и поперечной) и дополнительно в косо-продольных и косо-поперечных плоскостях сканирования, полипозиционно, для получения максимально оптимального изображения органа. В процессе УЗИ Тм отмечали расположение, анатомические особенности, размеры. Оценивали контуры органа, экзогенность (средняя, повышенная, пониженная), однородность структуры, наличие дополнительных включений (в виде участков, кальцификатов, жидкостных образований). Проводили измерение линейных размеров: длины (Дтм), толщины (Ттм) и ширины (Штм).

Для определения формы Тм и его долей использовали классификацию В.А. Забродина (2003), определяли соотношение ширины долей к длине, для определения конфигурации Тм – соотношение толщины долей к ширине. По полученным результатам установили три варианта формы Тм в продольном сечении (лептоморфную, брахиморфную, мезоморфную) и три вида конфигурации в поперечном сечении (эллипсоидная, округлая, уплощённая). Объём Тм ($V_{тм}$) вычисляли по методике С.М. Воеводина (1989), $V = A \times B \times C \times 0,504$, где V – показатель $V_{тм}$ (см³), A – максимальный показатель длины Тм (Дтм(см)), B – максимальный показатель Штм (см), C – максимальный показатель толщины Тм (Ттм) (см), 0,504 – коэффициент пересчета линейных размеров на объем. Показатели массы Тм ($M_{тм}$) вычисляли по методике Л.Г. Кузьменко (1996), $M = A \times B \times C \times 0,704$, где M – показатель $M_{тм}$ (г), A – максимальный показатель Дтм (см), B – максимальный показатель Штм (см), C – максимальный показатель Ттм (см), 0,704 – коэффициент пересчета линейных размеров на массу. После вычисления объёма правой и левой доли ($V_{дтм}$ и $V_{стм}$) оценивали их симметричность по соотношению этих показателей и вычислению коэффициента симметрии.

У всех детей рассчитывали отношение $M_{тм}/M_{тр}$. Впервые в России определяли ТИ - произведение максимальной Дтм и Штм [Н. Hasselbalch, 2000]. Далее измеряли окружность грудной клетки (ОГК) ребёнка в положении стоя или сидя с расположением сантиметровой ленты по уровню подмышечных впадин. Затем вычисляли соотношение Штм к ОГК (%) [О.Б.Сиротина, 2000].

УЗИ Тм плодов в сроке 32-38 недель гестации выполняли при скрининговых осмотрах беременных, с использованием конвексного датчика с частотой 3,5-5,0 МГц, в продольном и поперечном сечении на уровне грудины плода. В продольном сечении проводили измерение максимальной Дтм и Ттм. При поперечном сканировании измеряли максимальную Штм. Вычисляли Мтм и ТИ. Массу плода (Мп) (г) определяли путём измерения фетометрических параметров плода по формуле расчёта, заложенной в программное обеспечение ультразвуковых приборов. Толщину плаценты (см) измеряли в её центральной части. Оценивали степень зрелости плаценты по классификации P.A.Grannum (1979).

Исследование кровотока в Тм у детей осуществляли во внутритимических артериях (ВТА) обеих долей. Методы цветового доплеровского картирования (ЦДК), энергетического доплера (ЭД), спектрального импульсноволнового доплера (СИД) применяли с целью качественной и количественной оценки кровотока в органе. Оценивали степень васкуляризации по количеству цветовых локусов в максимальном продольном и поперечном срезах органа, выраженное в баллах (Б), по аналогии с методиками оценки васкуляризации щитовидной железы [М.И.Пыков и др., 1997; П.М.Котляров и др., 2007]. Выделяли 3 степени васкуляризации Тм: низкая – <3Б, средняя – от 3 до 7Б, высокая > 7Б. Затем в место проекции исследуемой артерии устанавливали «пробный объем», соответствующий диаметру ВТА, и проводили корректировку величины угла между ультразвуковым лучом и ходом исследуемого сосуда. После получения спектра кривой артериального кровотока, проводили количественный анализ - измерение максимальной систолической скорости кровотока в ВТА(V_{max}); конечной диастолической скорости кровотока в ВТА(V_{min}); индекса резистентности (IR).

Для изучения состояния Тм при вакцинации, провели исследование линейных размеров, вычисление Мтм и оценку экзогенности Тм у 52 планируемых к вакцинации АКДС детей в возрасте 4-х месяцев. УЗИ Тм в процессе первичной вакцинации АКДС проводили в три этапа: исходно, на 7-ой и на 30-й день после первичной вакцинации АКДС. Время первого контрольного УЗИ Тм (7 день после вакцинации) выбрано с учётом данных, касающихся процесса образования специфических антител в крови на 5-10 день от момента вакцинации [Т. В. Косенкова, 2000]. 30 день определён эмпирически для оценки состояния Тм после вакцинации. Аналогично изучали указанные параметры Тм на 7-ой и 30-й день после первой и второй ревакцинации.

Для изучения возрастной динамики Тм во всех возрастных группах и оценки ВИ, а также с целью контроля за состоянием Тм у детей с тимомегалией, СД I, оценки Тм при первичной вакцинации и 2-х ревакцинациях, было проведено 7492 УЗИ Тм (рис.2).

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с применением стандартных прикладных программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica 6.1. Определяли средний показатель (М), ошибку средней арифметической (m),

критерий достоверности Стьюдента (t), дисперсионный анализ для количественной оценки признаков в двух и более группах, регрессионный анализ для выявления зависимостей между переменными, корреляционный анализ (корреляция Пирсона, r), процентильное распределение, однофакторный частотный анализ. Рассчитывали чувствительность, специфичность, точность, прогностическую значимость УЗИ и РГ в диагностике тимомегалии и доброкачественной тимомы. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех плодов от 32 до 38 недель гестации Дтм и Ттм достоверно ($< 0,0001$) увеличивались по мере прогрессирования беременности: Дтм от 1,7 см до 2,2 см; Ттм – от 0,89 до 1,23 см. Значения Штм находились в пределах от 2,0 см до 2,2 см без достоверных различий ($p > 0,05$) (табл. 2). Отмечено достоверное увеличение ($p < 0,0001$; $< 0,0003$) изучаемых показателей морфометрии Тм плодов от 32 до 38 недели гестации, то есть рост Тм антенатально. В результате исследования были определены нормативные параметры морфометрии Тм плодов в 32-38 недель при физиологически протекающей беременности.

Таблица 2

Объём Тм, масса Тм и тимический индекс плодов ($M \pm m$, max-min)

Срок гестации (нед./н)	$V_{тм}(см^3)$	$M_{тм}(г)$	ТИ
32-34/50	$1,96 \pm 0,154$	$2,68 \pm 0,195$	$4,0 \pm 0,02$
	0,42-3,5	0,6-4,8	1,8-6,2
35-38/50	$3,5 \pm 0,26$	$5,2 \pm 0,04$	$5,1 \pm 0,022$
	0,8-6,9	1,1-9,7	2,6-7,6
p	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0003$

Сопоставление значений $M_{тм}$ и ТИ плодов в 32-34 и 35-38 недель гестации выявило прямую сильную корреляционную связь между ними и такими показателями фетометрии плода, как бипариетальный размер (БПР) ($r = 0,92-0,98$; $0,94-0,99$), длина бедра (ДБ) ($r = 0,81-0,82$; $0,89-0,87$) и окружность живота (ОЖ) ($r = 0,95$; $0,98-0,97$) соответственно, при $p < 0,001$. При сравнении значений $M_{тм}$ и толщины плаценты получена прямая сильная корреляционная связь между этими показателями и в 32-34 ($r = 0,91$ при $p < 0,05$) и в 35-38 недель гестации ($r = 0,92$ при $p < 0,05$).

При проведении УЗИ здоровым детям от 5 дней до 18 лет установили, что в возрасте до 4-х лет включительно Тм выявляется во всех случаях (100%). У детей старше 4-х лет Тм определяли в разном проценте случаев: в возрасте 4-х – 6 лет из 150 у 129 (86%), 7 – 9 лет из 160 у 108 (72%), 10 – 12 лет из 180 у 67 (37%). У всех обследованных здоровых детей от 13 до 18 лет ($n = 300$) Тм не удалось визуализировать в связи с ВИ (значительным уменьшением размеров,

замещении жировой и соединительной тканью) и невозможностью ультразвуковой дифференцировки его в ретростернальной клетчатке.

Распределение форм и конфигурации Тм в зависимости от возраста детей показало следующие особенности. Наиболее часто встречали мезоморфную форму Тм (46,6%) с эллипсоидной и уплощённой конфигурацией, лептоморфную форму (25,4%) с эллипсоидной и уплощённой конфигурацией и, реже, брахиморфную форму (23,6%) с округлой и эллипсоидной конфигурацией органа. Существующие варианты формы создают иллюзию изменения Тм как в сторону увеличения, например, брахиморфная форма с округлой конфигурацией, так и в сторону уменьшения – лептоморфная форма с уплощённой конфигурацией. Следовательно, при оценке размеров Тм, необходимо также оценивать форму и конфигурацию, а затем вычислять Мтм, Vтм, ТИ и др. параметры ультразвуковой морфометрии Тм.

Результаты нашего исследования показали преобладание левосторонней асимметрии Тм (78%). При изучении вопроса о симметричности размеров долей Тм установлено, что у всех детей старше 3-х лет с левосторонней асимметрией Тм обнаружилось доминирующее владение правой рукой при практических мануальных навыках (указание на предметы и взятие их в руку, одевание, рисование, письмо). У 33 (76,7%) детей старше 3-х лет с правосторонней асимметрией Тм, при вышеуказанных мануальных навыках, выявлено доминирующее владение левой рукой. Это может указывать на связь и параллели в функциональной асимметрии нервной и иммунной систем организма, на что обращают внимание морфологи и физиологи [И.А. Гонтова с соавт., 2002; Л. М. Ерофеева, 2003].

Выясняя вопрос о возможных гендерных различиях в размерах Тм в пределах одной возрастной группы, были изучены размеры Тм в зависимости от пола ребенка. В результате сопоставления показателей размеров Тм по данным УЗИ у мальчиков и девочек в каждой возрастной группе нами не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$). Это позволило сделать вывод о том, что размеры Тм у детей до 12 лет не зависят от пола, а зависят от возраста ребенка.

При изучении показателей линейных размеров Тм у здоровых детей до 12 лет, были получены максимальные значения всех показателей и наибольшие их колебания у детей в возрасте до 1-го года. По полученным значениям Дтм и Штм, был определён ТИ. Этот показатель был исследован у детей до 1-го года (Н. Hasselbalch, 2000; I. Varga et al., 2009). Однако изучение ТИ у плодов и детей старше 1-го года в литературе не приведено. Значения линейных размеров Тм, ТИ (табл. 3), Vтм и Мтм (табл. 4, рис.2) в зависимости от возраста детей распределялись неравномерно.

Наибольшие значения всех показателей морфометрии Тм определялись в возрасте 4 – 6 месяцев, наименьшие отмечались у детей в возрасте 10-12 лет.

Таблица 3

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

Группа/п	Возраст/п	Дтм (см)	Ттм (см)	Штм (см)	ТИ
1	5 дн.- 3 мес./70	4,5±0,055 3,0 – 5,2	1,5±0,017 1,2-1,7	3,6±0,078 2,1 – 4,8	15,4±0,49 6,7-24,0
2	4 -6 мес./80	5,9±0,04* 4,2 – 5,5	2,2±0,016** 1,8-2,4	5,2±0,04** 4,7 – 5,6	25,3±0,38* 18,2- 34,3
3	7-9 мес./50	4,8±0,034** 4,2 – 5,4	1,76±0,033** 1,4-2,3	4,6±0,039** 4,1 – 5,0	21,7±0,33** 17,2-27
4	10-12 мес./50	4,5±0,043 4,0 – 5,2	1,7±0,034 ** 1,4-2,2	4,5±0,042** 3,9 – 5,1	20,3±0,38* 15,6-26,9
5	1 - 3 года/100	4,6±0,022* 4,0 – 5,0	1,5±0,012 1,3-1,8	4,5±0,035** 3,8 – 5,1	22,1±0,36** 16,2-22,3
6	4-6 лет/129	4,5±0,052** 3,4-5,5	1,0±0,018** 0,5-1,4	3,4±0,013 3,1-3,6	15,1±0,21 10,5-19,8
7	7-9 лет/108	4,3±0,055 3,3-5,2	1,0±0,018** 0,5-1,3	3,4±0,018*** 3,0-3,7	14,5±0,26 9,9-19,2
8	10-12 лет/67	3,9±0,062** 3,0-5,0	0,7±0,025** 0,5-1,0	3,2±0,025 2,8-3,5	12,5±0,23* 8,4-17,5

Примечание: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * $p < 0,05$; отсутствие * - $p > 0,05$ достоверность различий между показателем в указанной и предыдущей по возрасту группе.

Таблица 4

Показатели объема и массы Тм у здоровых детей до 12 лет (M±m, min-max)

Группа/п	Возраст	Vтм(см ³)	Mтм(г)
1	5 дн. – 3мес.	8,6 ± 0,35 (3,9 – 12,3)	14,0 ± 0,525 (6,4 – 19,3)
2	4 – 6 мес.	25,3 ± 1,06** (11,7 – 41,7)	36,2 ± 1,19** (15,3 – 52,2)
3	7 – 9 мес.	13,8 ± 0,57* (7,2 – 20,2)	21,2 ± 0,77* (8,6 – 29,5)
4	10 – 12 мес.	12,3 ± 0,31* (5,3 – 19,4)	19,3 ± 0,87* (7,5 – 28,8)
5	1 – 3 года	12,5 ± 0,28 (5,4 – 20,1)	19,1 ± 0,61 (7,7 – 28,5)
6	4 – 6 лет	11,9 ± 0,267* (5,3 – 17,1)	15,9 ± 0,41* (6,5 – 24,3)
7	7 – 9 лет	7,9 ± 0,22* (1,5 – 11,7)	11,2 ± 0,3* (4,3 – 16,3)
8	10-12 лет	5,7 ± 0,14* (2,4-7,2)	6,15 ± 0,22* (3,3-9,4)

Примечание: * - $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$ достоверность различий между показателями отмеченной и предыдущей возрастной группы; отсутствие * - $p > 0,05$.

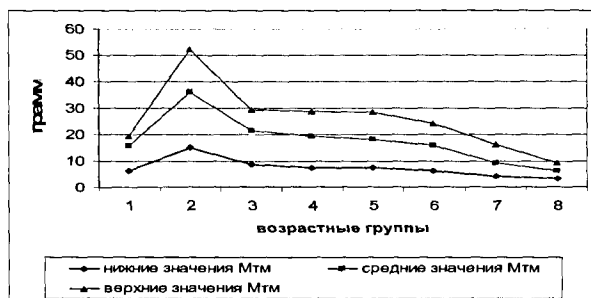


Рис. 2 Верхние, средние и нижние значения Мтм у здоровых детей до 12 лет.

В 1 группе (5 дн.-3 месяца) определена прямая связь средней силы между Мтм и Мтр ($r=0,563$, при $p<0,05$). Во 2 группе (4 – 6 месяцев) - прямая сильная связь ($r=0,94$, при $p<0,05$), в 3 группе (7-9 месяцев)- прямая связь средней степени ($r=0,53$, при $p<0,05$). Начиная с 4 группы (10-12 месяцев) и далее до 8 группы (10-12 лет) отмечена обратная связь разной степени выраженности, с увеличением силы обратной корреляции от $r=- 0,22$ до $r=- 0,95$. То есть, чем старше был возраст детей и больше их Мтр, тем меньше значения Мтм, Vтм и ТИ были получены.

Таким образом, впервые были представлены данные таких показателей морфометрии Тм как Мтм, Vтм, ТИ, Штм/ОГК, Мтм/Мтр и разработаны критерии нормы для ТИ у здоровых детей до 12 лет. Проведен анализ этих величин в соответствии с возрастом и Мтр. При этом не был оставлен без внимания тот факт, что при определении указанных показателей морфометрии Тм был установлен своеобразный феномен увеличения Тм, в виде «скачка» у детей в возрасте 4-6 месяцев (рис.3). Предположительно, он мог быть связан с проведением в этом возрастном периоде первичной вакцинации АКДС. Предположение о влиянии вакцинации на увеличение размеров Тм было подтверждено обследованием невакцинированных детей (табл. 5).

Указанное обстоятельство, безусловно, необходимо учитывать, оценивая параметры морфометрии Тм в норме, внося соответствующую поправку на вакцинацию. Можно полагать, что именно «вакцинальный скачок» отражался в разноречивых данных литературы, в которых представлены достаточно большие колебания размеров Тм (от 10 до 50 г и выше) у детей первого полугодия жизни. После проведенной корректировки, средняя Мтм у детей в 4-6 месяцев в норме составила 15,3 г, верхняя граница Мтм – 26,5 г и нижнее значение Мтм – 8,0 г. Таким образом, были выработаны нормативные критерии ультразвуковых всех изученных показателей морфометрии Тм для детей в возрасте до 12 лет.

Таблица 5

Сопоставление показателей размеров Тм у вакцинированных и невакцинированных детей в возрасте 4 – 6 месяцев ($M \pm m$, min- max)

Показатели	Вакцинированные дети (n=50)	Невакцинированные дети(n=64)
Длина Тм (см)	5,9±0,04 (4,2 – 5,5)	3,2±0,016** (1,8-3,4)
Ширина Тм (см)	5,1 ± 0,031 (4,7-5,6)	3,6 ± 0,024* (3,1-3,9)
Толщина Тм (см)	2,1 ± 0,029 (1,3-2,4)	1,4 ± 0,032* (1,1-1,5)
Мтм (г)	36,2 ± 1,19 (15,3 – 52,2)	15,3 ± 0,5* (8,0-26,5)
ТИ	25,3±0,38 (18,2- 34,3)	19,7±0,3* (11,5-23,8)
Мтм/Мтр (%)	0,0054 ± 0,0009	0,0031 ± 0,00041*
Штм/ОГК	11,2± 0,04	9,5±0,03*

Примечание: * - $p < 0,0001$ достоверность различий показателей размеров Тм у невакцинированных и вакцинированных детей в возрасте 4-6 месяцев.

Исследование эхогенности и особенностей структуры Тм в зависимости от возраста выявили следующие характерные ультразвуковые изменения. Пониженная эхогенность и однородная структура Тм отмечена у детей в возрасте от 5 дней до 6-7 месяцев. Начиная с этого возраста, эхогенность Тм постепенно повышалась до средней, но с сохранением однородности. Ближе к 2 годам у здоровых детей, помимо уменьшения размеров Тм, эхогенность его становилась умеренно повышенной и в структуре появлялись единичные эхогенные линейные включения по типу тяжести. После 3-х лет наряду с прогрессирующим уменьшением размеров Тм, отмечали выраженное, но неравномерное повышение эхогенности и диффузную тяжесть. В возрасте от 5 до 12 лет Тм был значительно уменьшен, стойко повышенной эхогенности, с выраженной диффузной тяжестью. Эти выявленные ультразвуковые особенности отражают процесс ВИ с постепенным замещением структуры Тм жировой и соединительной тканью. Следует отметить, что наши данные о начале процесса ВИ и возрастной динамики эхогенности Тм, согласуются с морфологическими исследованиями Тм о появлении первых липоцитов в Тм уже на первом году жизни, с 4-х-летнего возраста они хорошо видны в ткани Тм и с возрастом процесс липоматоза нарастает [Т.Е.Ивановская, О.В. Заратьянц 1996; В. П. Харченко, Д. С. Саркисов, П. С. Ветшев и др., 1998; D. D. Taub, 2005]. Полученные нами результаты не только дают новое представление об изменении размеров и эхогенности Тм с возрастом, но и показывают особенности для каждого возраста, которые в дальнейшем могут

быть использованы для оценки структуры Тм при его патологии. Они характеризуют ВИ Тм с позиций прижизненной визуальной оценки этого органа, достоверно указывают на начало процесса ВИ у здоровых детей уже в возрасте 1-го года и продолжение этого инволюционного процесса в течение 5-10 лет, с различной скоростью у разных детей. Выражается это в постепенном уменьшении размеров (от 20-25 до 5 г), повышении экзогенности и появлении тяжистости в структуре Тм, отражающих процесс постепенного замещения паренхимы Тм жировой и соединительной тканью.

Состояние кровотока в ВТА в Тм было изучено с помощью режимов ЦДК, ЭД и СИД. СИД была проведена в внутритимических артериях (ВТА) у 170 детей: у 84 (49,4%) в возрасте до 1года, у 52 детей (30,6%) - от 1 до 3-х лет и у 34 детей 4-6 лет (20%)(табл. 6).

Таблица 6
Диаметр сосудов и показатели гемодинамики в ВТА у здоровых детей
($M \pm m$, min-max)

Возраст/ n	Показатели кровотока в ВТА			
	Диаметр (см)	Vmax(см/сек)	Vmin(см/сек)	IR
До 1 года	0,12 ± 0,006	24,1 ± 0,239	7,6 ± 0,114	0,58 ± 0,003
		19,4- 28,2	5,8-9,6	0,5-0,63
1-3 года	0,14 ± 0,005	17,9 ± 0,23**	6,5 ± 0,169*	0,62 ± 0,005*
		14,7-21,6	4,3-8,6	0,5-0,67
4-6 лет	0,12 ± 0,0003	16,5 ± 0,246***	5,5 ± 0,241**	0,62 ± 0,009
		14,2-19,3	3,2-8,7	0,51-0,68

Примечание: * p < 0,0001; ** p < 0,001; ***p < 0,0002;отсутствие *- p > 0,05 достоверность различий между указанным значением и предыдущим.

С возрастом отмечено достоверное снижение скоростных показателей в ТА.

Далее было проведено сопоставление ультразвуковых значений линейных размеров, ТИ и Мтм с данными ПАИ Тм плодов и детей (табл.7). Линейные размеры Тм, а также ТИ, по результатам УЗИ и ПАИ у плодов в сроках гестации 32-34 и 35-38 недель достоверно не различались. Достоверные различия отмечены между показателями Мтм плодов в исследуемых сроках гестации, вычисленными при УЗИ и полученных при ПАИ в сторону больших значений, полученных при ПАИ.

Таблица 7
Размеры Тм по данным УЗИ и ПАИ у плодов

Показатель	32-34 недели гестации/n		35-38 недель гестации/n	
	ПАИ/30	УЗИ/50	ПАИ/20	УЗИ/50
Дтм (см)	1,7 ± 0,051	1,68 ± 0,057	2,16 ± 0,054	2,19 ± 0,053
Штм(см)	2,01 ± 0,04	2,02 ± 0,05	2,18 ± 0,056	2,16 ± 0,06
Ттм(см)	0,7 ± 0,028	0,7 ± 0,018	0,89 ± 0,028	0,95 ± 0,03
ТИ	3,9 ± 0,021	4,0 ± 0,02	5,18 ± 0,02	5,2 ± 0,022
Мтм (г)	3,6 ± 0,31	2,68 ± 0,195*	5,8 ± 0,59	5,2 ± 0,4*

Примечание: *-p<0,001; отсутствие *-p>0,05 достоверность различий между показателями УЗИ и ПАИ.

Между значениями ТИ у плодов по данным УЗИ и Мтм по данным ПАИ получена прямая высокой степени выраженности корреляционная связь, которая составила $r=0,92$ при $p<0,05$ в 32-34 недели гестации и $0,97$ при $p<0,05$ в 35-38 недель гестации. (рис.3 а и б).

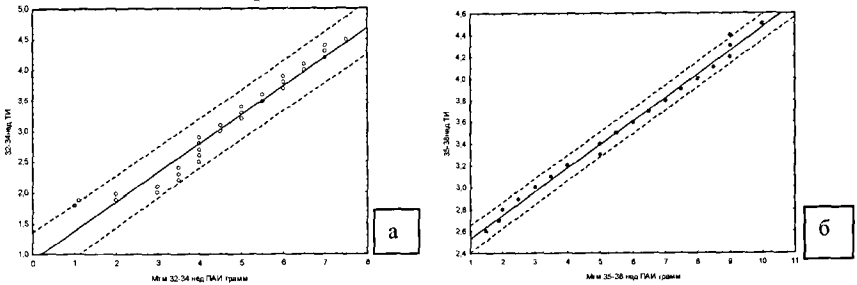


Рис. 3

Диаграмма рассеяния значений ТИ по данным УЗИ и Мтм по данным ПАИ:

а - у плодов 32-34 нед. гестации

б - у плодов 35-38 нед. гестации

Распределение погибших детей по возрасту: до 3-х месяцев – 50 детей, 4-6 месяцев – 35 детей, 7-9 месяцев – 30 детей, 10-12 месяцев – 21, 1-3 года – 20, 4-6 лет-18, 7-9 лет -20, 10-12 лет -18 детей. Между показателями ТИ и Мтм при УЗИ и ПАИ во всех возрастных группах установлены корреляционные связи высокой степени выраженности ($r=0,82-0,98$, при $p<0,05$).

Между показателями ТИ и Мтм при УЗИ и ПАИ во всех возрастных группах установлены корреляционные связи высокой степени выраженности ($r=0,82-0,98$, при $p<0,05$).

Полученные в результате УЗИ значения Штм, Ттм и ТИ также не имели достоверных различий со значениями ПАИ ($p>0,05$) в возрасте до 3-х месяцев, Штм в 4 – 6 месяцев, Ттм в 4-6 и в 7-9 лет и Штм в возрасте 10-12 лет. В то время как достоверные различия ($p<0,001$) определялись между остальными показателями при сравнении ультразвуковых и ПАИ показателей морфометрии Тм. Следует отметить, что в основном различия заключались в несколько больших значениях параметров Тм при УЗИ, то есть прижизненно. Получена высокая корреляция между показателями данных УЗИ и ПАИ Тм и, что особенно важно, отмечена аналогичная возрастная динамика: максимальные размеры Тм при ПАИ - в возрасте до 1-го года, а затем постепенное уменьшение Тм, то есть прослеживалась аналогичная с данными УЗИ динамика ВИ.

Изучение состояния Тм при вакцинации АКДС с помощью УЗИ ранее не проводилось и данные об этом в литературе отсутствуют. На 7 день после вакцинации отмечено достоверное увеличение Мтм ($35,09\pm 1,308$ г) ($p<0,0001$) по сравнению с исходной Мтм($18,89\pm 0,387$). На 30 день Мтм ($26,26\pm 1,156$ г) достоверно ($p<0,01$) уменьшается по сравнению со значением Мтм на 7 день после вакцинации и недостоверно ($p>0,05$) превышает исходную Мтм (рис.4).

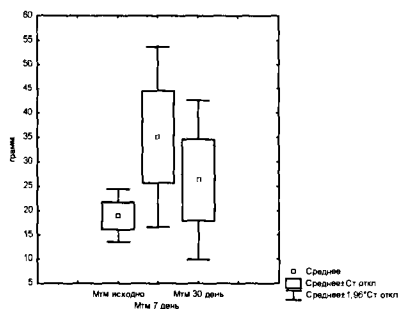


Рис. 4 Диаграмма размаха массы Мтм исходно, на 7 и 30 день после вакцинации АКДС.

При разделении полученных значений Мтм на 7 день вакцинации по процентелям, была выделена основная группа детей со значениями Мтм, находящихся между 20 и 80 процентелями и значительно меньшие по количеству группы детей со значениями Мтм, находящихся ниже и выше границ основной группы. Таким образом, были определены три группы детей в зависимости от изменения Мтм, что позволило нам выделить три типа вакцинальной реакции Тм по степени увеличения Мтм: 1 группа (65%) – увеличение Мтм < 20% от исходной, с отсутствием или слабым вакцинальным ответом Тм - ан- и гипоергическая реакция Тм на вакцинацию (Мтм от 17 до 28г); 2 группа (11,5%) – увеличение 20% < Мтм < 80%, с выраженным вакцинальным ответом Тм - нормергическая реакция Тм на вакцинацию (Мтм от 28 до 45г); 3 группа – увеличение Мтм > 80% (23%) от исходной, с усиленным вакцинальным ответом Тм - гиперергическая реакция Тм на вакцинацию (Мтм от 45 до 52г).

Выявлены достоверные различия Мтм у детей в зависимости от наличия или отсутствия вакцинальных реакций ($p < 0,0001$). Отмечена достоверная ($p < 0,05$) прямая корреляция средней силы ($r = 0,49$) между величиной Мтм и зарегистрированными вакцинальными реакциями.

У детей с отсутствием или сниженной вакцинальной реакцией Тм (отсутствие увеличения или увеличение Мтм менее 20% от исходной) отмечали среднюю или несколько пониженную, характерную для экзогенности Тм в норме. В группе детей с вакцинальным реактивным увеличением Мтм более 20% от исходной выявляли снижение экзогенности структуры Тм в сравнении с исходной. Снижение экзогенности было особенно заметным у детей с максимальными значениями Мтм (>80% от исходной) и вакцинальными реакциями.

Между средними значениями Мтм на 7 день после второй вакцинации АКДС (1-ой ревакцинацией) и аналогичными показателями после первой вакцинации выявлены достоверные различия ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно), а различия значений Мтм на 30 день после второй вакцинации в сравнении с первой оказались недостоверными ($p > 0,05$) (табл.8).

Таблица 8

Масса тимуса у вакцинированных детей исходно и в ходе вакцинального процесса АКДС (M±m, min-max)

п вакцинации	Исходно до вакцинации	7 день после вакцинации	30 дней после вакцинации
1	18,89±0,387 14,2-27,2	35,09±1,308 16,3-52,0	26,26±1,156 15,4-52,0
2	18,89±0,387 14,2-27,2	30,2±1,46* 15,3-52	27,4±1,007 15,3-49,6
3	18,89±0,387 14,2-27,2	21,9±0,808** 14,2-43,4	21,4±0,527*** 15,7-33,4

Примечание: * - $p < 0,0001$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,02$; отсутствие * - $p > 0,05$ достоверность различий Мтм на 7 и 30 день третьей вакцинации с предыдущими.

По данным табл. 8 видно, что после увеличения Мтм у 80% детей (за исключением тех детей, у которых Мтм не изменялась или увеличивалась менее, чем на 20% от исходной), Тм длительное время (1,5 месяца от первой до второй вакцинации - 1-ой ревакцинации) оставался увеличенным.

Определение экзогенности Тм после второй вакцинации (1-ой ревакцинации) показало отсутствие изменений у детей со сниженной вакцинальной реакцией Тм (отсутствие увеличения или увеличение Мтм $< 20\%$) и снижение экзогенности при увеличении Мтм $> 20\%$. При этом вакцинальных реакций не отмечено. Анализ показателей Мтм после третьей вакцинации АКДС (2-ой ревакцинации) выявил интересную особенность. Средняя Мтм на 7 и 30 день после неё недостоверно различалась ($p > 0,05$), но достоверно превышала исходные значения ($p < 0,001$) (рис. 5).

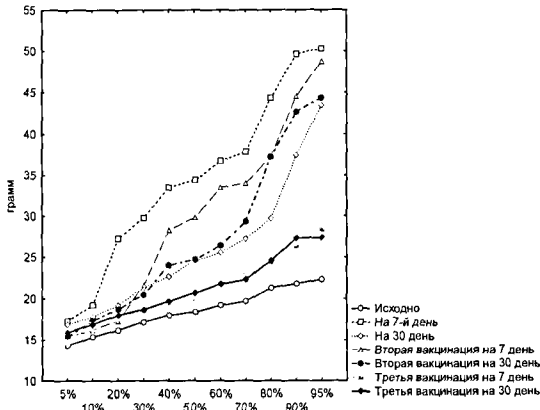


Рис. 5 Диаграмма средних значений Мтм в процессе вакцинации АКДС с учётом процентильного распределения.

Эхогенность Тм после третьей вакцинации (второй ревакцинации) на 7 и 30 дни не изменялась и была оценена как средняя или несколько пониженная. При этом общих и местных вакцинальных реакций не отмечено.

Отмечено увеличение Тм на вторую вакцинацию АКДС (1 ревакцинацию), но в меньшей степени по сравнению с первой и значительно меньшее увеличение Тм после третьего введения АКДС (2 ревакцинация). Полученные новые данные могут быть использованы для прогноза течения поствакцинального периода, косвенно позволяя оценить тип иммунизации, эффективность её, а также возможность предсказать течение вакцинального процесса.

Проведено **УЗИ Тм 36 плодов в III триместре беременности у пациенток с СД 1**. Среди 36 беременных с СД 1 у 29 (80,6%) отмечено компенсированное, неосложнённое (КН) течение СД 1, у 7 (19,4%) декомпенсированное, осложнённое (ДО), с сосудистыми осложнениями в виде ретинопатии и нефропатии. При скрининговых исследованиях внутренних органов у плодов была выявлена врождённая патология: в 2 случаях (8,3%) - врождённый порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки), в 1 случае (3,6%) - правосторонний гидронефроз. Ультразвуковые признаки диабетической фетопатии диагностированы в 19 случаях (52,8%): увеличение среднего диаметра живота плода в соотношении его с длиной бедра ($1,98 \pm 0,0012$), «двойной контур» головки, толщина мягких тканей в теменной области $0,51 \pm 0,001$, превышение фетометрических показателей и рассчитанной ориентировочной Мп («крупный плод» к сроку гестации), висцеромегалия, многоводие, утолщение плаценты. Синдром задержки развития плода отмечался в 8 случаях (22,2%), из них асимметричная форма (гипотрофическая) в 6 (16,7%) и симметричная форма (гипопластическая) - в 2 (5,6%). У 22 беременных (61,1%) были выявлены ультразвуковые признаки фетоплацентарной недостаточности (ФПН).

Средние значения Мтм и ТИ плодов 32-34 недели гестации при СД 1 беременных достоверно отличались от аналогичных показателей плодов в группе с физиологически протекавшей беременностью ($p < 0,0001$). Однако, значения Мтм плодов в 32-34 и 35-38 недель гестации при СД 1 беременных не имели между собой достоверных различий ($p > 0,05$), что может указывать на раннее и стойкое антенатальное увеличение Тм (тимомегалию) при СД 1 беременных.

Таким образом, впервые был не только установлен факт антенатальной тимомегалии у плодов при СД 1 беременных, но и отмечены её особенности в виде стойкого характера при наблюдении в течение 8 недель. При сопоставлении значений Мтм плодов у беременных с СД1КН со значениями толщины плаценты в 32-34 недели получена прямая, сильная коррелятивная связь ($r=0,91$, при $p < 0,05$), как и в 35-38 недель ($r=0,98$, при $p < 0,05$). При СД 1 ДО, отмечена прямая сильная коррелятивная связь в 32-34 недели ($r=0,92$ при $p < 0,05$) и слабая обратная связь в 35-38 недель ($r = - 0,19$, при $p < 0,05$).

Подобную картину получили при исследовании значений ТИ, которые высоко коррелировали с толщиной плаценты у беременных с СД 1 КН в 32-34

недели ($r=0,91$ при $p < 0,05$) и в 35-38 недель гестации ($r=0,93$ при $p < 0,05$), а при СД I ДО показали прямую высокую коррелятивную связь между ними в 32-34 недели гестации ($r=0,88$ при $p < 0,05$) и обратную слабой степени выраженности связь в 35-38 недель гестации ($r= -0,23$ при $p < 0,05$). Заслуживает внимания тот факт, что вне зависимости от выявленной диспропорциональной макросомии и висцеромегалии или синдрома задержки развития плода, во всех случаях СД I КН и ДО выявлена тимомегалия плода.

После установления особенностей T_m плодов у беременных, страдающих СД I, провели УЗИ **Тм новорождённым от них детям на 5 сутки жизни.** Данные морфометрии T_m представлены в табл.9. При СД I КН у матери размеры T_m детей достоверно превышали таковые в группе контроля ($p < 0,0001$), а при СД I ДО они были достоверно меньше ($p < 0,001$ - $p < 0,05$) в сравнении с группой контроля и при СД I КН у матерей. Очевидно, такое различие в размерах T_m связано с развивающейся акцидентальной трансформацией (АТ) 1- 2-ой стадии, когда имеет место увеличение T_m , а затем 3 и более стадиями – с прогрессивным уменьшением его размеров, которые на 5-6-ой стадиях принимают необратимое течение и могут приводить к гибели ребёнка или различным вариантам первичного иммунодефицита. Следует особо отметить, что размеры T_m у новорождённых от матерей с СД I ДО находились на нижней границе нормативных показателей для детей этого возраста, то есть, могло сложиться ложное впечатление о нормальном состоянии T_m у этих детей (рис.6). Однако, учитывая имеющуюся у них врождённую тимомегалию, а, следовательно, возможные изменения в иммунном и эндокринном статусе, эти дети, безусловно, требуют к себе более пристального внимания неонатологов, эндокринологов и иммунологов.

Таблица 9

Данные значений M_{tm} , M_{tm}/M_{tr} , ТИ, Ш T_m /ОГК новорожденных в возрасте 5 дней

Группы	M_{tm} , г	M_{tm}/M_{tr}	ТИ	Ш T_m /ОГК
СД I КН (n = 29)	29,0± 0,902 ^{1 2} (19,6-36,2)	0,006±0,00014 ^{1 2} (0,0043-0,0072)	17,0±0,941 ^{1 2} (7,8-22,3)	18,3±0,456 ^{1 2} (11,6-21,2)
СД I ДО (n = 7)	6,0 ±0,79 ³ (3,9-9,4)	0,0021±0,0001 ³ (0,0014-0,0021)	6,5±0,842 ³ (3,6-9,8)	9,0±0,402 ³ (7,3-10,4)
Контроль (n = 30)	10,5 ± 0,742 (4,8-19,2)	0,003±0,0001 (0,0027-0,0031)	8,8±0,416 (5,3-14,3)	10,5±0,176 (9,4-12,5)
p	¹ < 0,0001 ² < 0,0001 ³ < 0,05	¹ < 0,0001 ² < 0,0001 ³ < 0,01	¹ < 0,0001 ² < 0,0001 ³ < 0,02	¹ < 0,0001 ² < 0,0001 ³ < 0,001

Примечание: ¹ – достоверность различий значений при сравнении с контролем, ² – достоверность различий при сравнении между СД I КН и СД I ДО; ³ – достоверность различий значений при сравнении с контролем для всех столбцов таблицы.

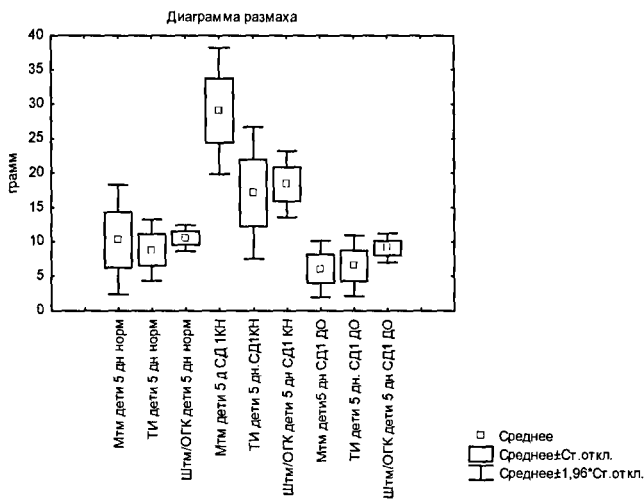


Рис. 6 Диаграмма размаха значений Мтм, ТИ, ШТм/ОГК у здоровых детей 5 дней жизни и детей 5 дней жизни от матерей с СД 1 КН и СД 1 ДО

На основании установленных изменений Тм у детей с диабетической фетопатией можно предполагать наличие прямого неблагоприятного антигенного воздействия СД 1 матери на Тм плода и последующих изменениях этого органа у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. Они проявляются выраженной, врожденной, стойкой тимомегалией у плодов и новорожденных от матерей с СД 1 КН (как проявление АТ 1-2-ой стадии) и врожденной тимомегалией у плодов, с последующим резким уменьшением Тм (вероятнее всего, 3-ей и выше стадией АТ) у детей от матерей с СД 1 ДО.

С целью изучения состояния Тм у детей, страдающих СД 1, проведено УЗИ Тм 204 пациентам в возрасте 4-18 лет. Полученные результаты УЗИ Тм у детей с СД 1 сравнивали с показателями Тм у 304 здоровых детей того же возраста, которым проводили УЗИ Тм для выяснения нормативных параметров и установили, что показатели морфометрии Тм у детей с СД 1 значительно превышали таковые в группе здоровых детей ($p < 0,001$) (табл. 10). Выявленное увеличение размеров, позволяет констатировать несомненный факт участия Тм в процессах, происходящих в организме детей при СД 1. Обнаружено, что Тм претерпевает изменения в виде увеличения, изменения структуры и отсутствия ВИ при СД 1. У здоровых детей отмечены три основных признака ВИ - уменьшение Тм, повышение его экзогенности и снижение васкуляризации, а после 12 лет невозможность его визуализации. Однако, у детей с СД 1, наблюдалась совершенно иная ультразвуковая картина, характеризующуюся увеличением органа, изменением его экзогенности и усилением васкуляризации, особенно выраженную у детей с тяжелой формой течения заболевания.

Таблица 10

Мтм(г) у здоровых детей и у пациентов с СД 1 в разных возрастных подгруппах (M±m,min-max)

Возраст, годы	Здоровые дети	Пациенты с СД 1
4-6	14,35 ± 0,40/129	26,33 ± 1,59*/49
	6,5-24,31	10,14-40,76
7-9	11,18 ± 0,31/108	31,09 ± 1,321*/32
	4,31-16,34	11,38-39,72
10-12	6,5 ± 0,25/67	31,74 ± 1,63*/48
	0,8-9,42	12,18-46,43
13-18	Тм не визуализировался	41,86±1,35/75 20,38-74,0

Примечание: * – достоверность различий при сравнении здоровых детей и пациентов с СД 1 с учетом возрастной подгруппы при $p < 0,001$.

При сопоставлении Мтм с тяжестью течения СД 1 у детей выявлены следующие особенности (табл. 11). Мтм не зависела от возраста пациентов, как и степень тяжести течения СД 1, но коррелировала с уровнем HbA_{1c} с достоверной ($p < 0,001$) связью средней степени выраженности ($r = 0,418$). Отмечена прямая сильная и средняя связь между уровнем HbA_{1c} и Мтм в зависимости от степени тяжести СД 1 у детей, в случаях лёгкого течения СД 1 $r = 0,423$ при $p < 0,001$, средней тяжести течения $r = 0,834$ при $p < 0,0001$ и тяжёлом течении СД 1 $r = 0,942$ при $p < 0,001$. Таким образом, установлена взаимосвязь уровня HbA_{1c} , Мтм и степени тяжести течения СД 1.

Таблица 11

Показатели Мтм в зависимости от тяжести течения СД1

Возраст (лет)	Лёгкое течение СД 1/п Без кетозов	Среднетяжёлое течение СД 1/п Кетоз менее 2 раз в год	Тяжёлое течение СД 1/п Частые кетоацидотические состояния (более 2 раз в год), комы
4-6	7,37±0,115/18	10,17±036/23*	37,61±0648/9***
7-9	20,16±1,79/8	25,2±1,518/14*	37,49±0,592/10***
10-12	16,72±0,91/14	33,24±1,0/19***	43,86±0,519/15**
13-18	29,8±1,093/19	45,27±0,342/36***	46,59±3,25/19

Примечание: достоверность различий между Мтм в одной возрастной группе *- $p < 0,01$; **- $p < 0,001$; ***- $p < 0,0001$, отсутствие *- $p > 0,05$ различия недостоверны.

У всех пациентов с СД 1 при ЦДК и ЭД определялись множественные зоны кровотока, за счёт сосудов артериального и венозного спектра. Они располагались неравномерно, с оценкой степени васкуляризации > 7 Б (в среднем $8,23 \pm 0,0021$). Скоростные показатели в ВТА у детей с СД 1 и здоровых детей представлены в табл. 12.

Таблица 12

Допплерометрические параметры кровотока в ВТА у детей с СД 1 (M±m,p)

Возраст (лет)	СД 1 Vmax(см/сек)/n Vmin (см/сек),IR	Здоровые Vmax(см/сек)/n Vmin (см/сек),IR	p<
4-6	25,96±0,541/49	16,52±0,246/34	0,00001
	6,53±0,541	5,47±0,241	0,0002
	0,7±0,003	0,62±0,009	0,0001
7-9	20,35±0,427/32	11,4±0,23/31	0,00001
	5,2±0,203	4,46±0,22	0,01
	0,68±0,003	0,68±0,005	0,07
10-12	18,28±0,223/48	9,7±0,23/38	0,001
	4,47±0,162	3,95±0,25	0,05
	0,72±0,003	0,71±0,004	0,05
13-18	15,98±0,262/75	Тм не визуализировался	-
	3,94±0,143		
	0,74±0,002		

Обращал на себя внимание разный диаметр сосудов от 0,12 до 0,26см и появление цветковых локусов от множественных артериальных и венозных сосудов в центральных зонах Тм, визуализируемых в поперечном сечении, которых мы не наблюдали у здоровых детей. При этом было отмечено неравномерное распределение сосудов в структуре органа, с большим количеством по периферии, в субкапсулярных зонах и значительно меньшим – в центральных частях Тм. Возможно, это связано со своеобразным перераспределением крови и усилением кровотока в функциональной корковой зоне Тм и обеднением мозгового слоя.

Исследования морфологов указывают на то, что в случаях гибели детей от хронических аутоиммунных заболеваний, в том числе СД 1, имеет место тимомегалия с гиперплазией коркового слоя («широкий корковый слой», «широкая многоклеточная кора», «расширение коры долек» с полнокровием сосудов стромы), но без признаков АТ 2-ой и более степени [Т.Е.Ивановская и др.1996; В. П. Харченко, Д. С. Саркисов, П. С. Ветшев и др.,1998]. Это сопоставимо с выявленной нами ультразвуковой картиной васкуляризации Тм при СД 1.

Проанализировав течение СД 1 у 49 детей (24%) с максимальными значениями Мтм от 35 до 74 г (52,4±1,18), обратили внимание на то, что у них отмечалось наиболее тяжелое течение СД 1 со склонностью к кетоацидозу. Именно в этой группе с тяжёлым и осложнённым течением СД 1, мы наблюдали 3-х детей в возрасте 13, 18 и 18 лет с большой массой Тм 41, 54 и 74 г соответственно, с синдромом Мориака, который является осложнением тяжелого течения СД 1 или следствием неправильной тактики лечения.

УЗИ у детей с тимомегалией и опухолями Тм. Мы считали крайне необходимым изучить и оценить возможные изменения размеров и структуры Тм при тимомегалии и проследить за их динамикой, а также установить связь тимомегалии с развитием различной патологии на протяжении длительного проспективного наблюдения за детьми (от 6 мес. до 10 лет). **Транзиторный характер** тимомегалии отмечался в случаях возникновения острых заболеваний вирусно-бактериальной этиологии (ОРВИ, ангина, острая пневмония), а также с вакцинальной реакцией на АКДС (9 детей). У этих детей с момента установления увеличения Тм, тимомегалия отмечалась непродолжительное время, в течение 2 – 5 месяцев (в среднем $3,26 \pm 0,0052$ месяца). Затем размеры Тм постепенно уменьшались до нормальных для каждого возраста.

Помимо увеличения размеров Тм, отмечалось снижение его эхогенности и появление неоднородности самого разного характера (участки низкой и высокой эхогенности, а впоследствии, в ряде случаев, кальцинаты и кисты), возможно отражающие морфологическую картину «звёздного неба» [Т.И.Ивановская, О.В.Заратьянц, 1996].

Стойкую тимомегалию у детей (386), наблюдали как при различной соматической патологии (89,9%), признаках дизморфогенеза (24,6%), так и изолированно, без симптомов определённых заболеваний (11,1%). В случаях стойкой тимомегалии, помимо длительного увеличения Тм (более 6 месяцев), его структура имела среднюю эхогенность и неоднородность в виде тяжистости. Начиная с 4-5 летнего возраста, среди детей данной группы отмечено постепенное уменьшение размеров Тм, которое нами было расценено как позднее начало ВИ в связи со стойкой тимомегалией, то есть длительную персистенцию Тм. К возрасту 7-8 лет из этой группы детей Тм визуализировался только у 29 (6,9%) в виде эхогенного тяжа (замещение фиброзной и жировой тканью) в переднем средостении толщиной менее 1,0 см ($0,62 \pm 0,002$) и длиной менее 3 см ($2,14 \pm 0,003$).

Наблюдая проспективно детей с тимомегалией от 5 до 10 лет (с 2000 по 2010гг), исходно не имевших клинических проявлений каких-либо заболеваний на момент обнаружения тимомегалии (54), нам удалось установить, что у 68,7% этих детей в последующем в разное время выявлены различные заболевания, в том числе онкологического характера (8 тимом, 1 опухоль Вильмса). Полученные результаты, позволяют рассматривать тимомегалию, как фактор риска развития различной патологии, а стойко увеличенный Тм - предиктором возникновения заболеваний широкого спектра в детском возрасте.

Сравнение диагностической эффективности РГ ОГК и УЗИ в диагностике тимомегалии показало, что по всем показателям **УЗИ Тм** превосходило таковые при РГ ОГК с достоверностью различий $p < 0,01$ (УЗИ: чувствительность 100-0,65%, специфичность аналогично, общая точность 100%, прогностическая значимость $LR^+ = 75,9$; $LR^- = 0,013$; РГ ОГК: чувствительность $65,9 \pm 4,1\%$; специфичность $69,4 \pm 3,9\%$; общая точность 67,9%; прогностическая

значимость $LR^+ = 1,5 - 3,2$; $LR^- = 0,33 - 0,68$). Следует особо отметить важность установленных в нашем исследовании ультразвуковых особенностей анатомического строения Тм, которые могут приводить к ложноположительным результатам рентгенологической диагностики тимомегалии (правосторонняя асимметрия при нормальных размерах Тм, эллипсоидная или уплощённая конфигурации органа с преобладанием ширины Тм), и ложноотрицательным (симметричное строение долей с полным расположением за грудиной, брахиморфная конфигурация с увеличением Тм преимущественно в толщину).

С целью повышения эффективности ультразвуковой диагностики опухолей Тм у детей и, прежде всего, **доброкачественных тимом**, систематизации их ультразвуковых признаков, было проведено УЗИ 26 пациентам с подозрением на тимомегалию и/или опухоль переднего средостения. Во всех случаях было выявлено увеличение Тм в виде объёмного образования, с потерей чёткости разделения на доли, расположением опухоли Тм по отношению к срединной линии чаще слева - 22 (84,6%). Центральное или срединное расположение отмечено - в 2 (7,7%), справа - в 2 (7,7%) случаях. Все дети были прооперированы с последующим гистологическим исследованием удалённой опухоли. Диагноз доброкачественной тимомы установлен во всех 26 случаях.

Сравнение РГ ОГК и УЗИ в диагностике доброкачественных тимом показало высокую диагностическую эффективность УЗИ Тм, превосходящую таковую при РГ ОГК с достоверностью различий $p < 0,01$ (УЗИ: чувствительность 100-6,25%, специфичность $97 \pm 2,1\%$, общая точность 98%, прогностическая значимость $LR^+ = 13-1007$; $LR^- = 0,067$; РГ ОГК: чувствительность $62,5 \pm 6,2\%$; специфичность $36,0 \pm 8\%$; общая точность 43%; прогностическая значимость: $LR^+ = 0,74 - 1,2$; $LR^- = 0,71 - 1,8$).

Доброкачественные тимомы при УЗИ характеризовались овальной (22 случая, 80,8%) или округлой формой (4 - 19,2 %), четкими (100%) и ровными контурами (24 - 92,3 %) , реже - неровными (4-7,7%). Размеры их были средними и крупными (от 5 до 8,5 см в максимальном измерении) и в среднем составляли $6,34 \pm 0,0034$ см. Во всех 26 наблюдениях (100%) определяли тонкостенную капсулу. Эхоструктура опухолей была однородной в 12 (46,2 %), неоднородной в 14 (53,8%) наблюдениях. Как единое образование они визуализировались в 24 случаях (92,3 %), а в виде двух узлов в 2-х случаях (11,5%). Эхогенность структуры оценена как гипоехогенная в 5 (19,2%), средняя в 21 наблюдении (80,8 %). Оценка васкуляризации доброкачественных тимом показала, что в 10 (38,5%) - они имели среднюю степень васкуляризации (до 5 сосудов в максимальном продольном и поперечном срезе, 4-5 Б), в 16 (61,5 %) - были гиповаскулярны (1-2 сосуда в срезе, <3 Б). В связи с отсутствием в литературе сведений о васкуляризации доброкачественных тимом при УЗИ, приводим наши данные, полученные при количественной оценке кровотока (табл. 13).

Допплерометрические показатели кровотока в доброкачественных тимоммах
(n=26) (M±m,min-max)

Vmax	Vmin	IR
11,4±0,819	7,5±0,533	0,52±0,012
6,4-20,6	3,7-12,9	0,44-0,61

Во всех случаях доброкачественных тимоммах получены низкоскоростные показатели и средние значения IR. Следует особо отметить, что в ряде наблюдений возникали сложности дифференциальной диагностики тимоммегалии и тимоммы, что побудило нас рассмотреть и представить достоверные ультразвуковые различия этой патологии Тм (рис.7).



Рис.7 Эхо семиотика ультразвуковой характеристики тимуса
(норма, доброкачественная тимомма, тимоммегалия)

ВЫВОДЫ

1. У здоровых детей разного возраста показатели УЗИ Тм характеризуются зависимостью от возрастных периодов, что следует учитывать при определении нормы и различной патологии. УЗИ позволяет установить физиологические возрастные инволютивные изменения в Тм, которые в норме начинаются с возраста в 1 год, протекают с разной скоростью, проявляются уменьшением размеров органа и повышением его эхогенности, в норме после 12 лет Тм при УЗИ не визуализируется.
2. Вакцинация АКДС у детей сопровождается различным увеличением Тм и изменением эхогенности его структуры (3 типа реагирования), что следует

учитывать в последующем при УЗИ этого органа. УЗИ Тм позволяет проследить за его состоянием в ходе проведения вакцинации АКДС и своевременно выявить различные отклонения от нормергической реакции Тм, и позволяет выработать индивидуальный подход к вакцинации в каждом конкретном случае.

3. СД I беременных способствует развитию патологических состояний Тм у плодов, приводит к достоверному увеличению его размеров и врождённой стойкой тимомегалии. При СД I у беременной с декомпенсированным, осложнённым течением возникает врождённая тимомегалия плода, а после рождения - значительное и достоверное уменьшение Тм. СД I с компенсированным, неосложнённым течением у беременной вызывает врождённую, длительную, стойкую тимомегалию плода, которая в последующем наблюдается у новорождённых.
4. СД I у детей разного возраста сопровождается увеличением Тм и отсутствием наступления физиологической возрастной инволюции, то есть длительной персистенцией Тм. При этом установлена прямая высокая корреляционная зависимость между увеличением Тм, тяжестью и длительностью заболевания. Отмечена прямая сильная и средняя связь между уровнем HbA_{1c} и МТм в зависимости от степени тяжести СД I: в случаях лёгкого течения СД I $r=0,423$ при $p<0,001$, средней тяжести течения $r=0,834$ при $p<0,0001$ и тяжёлом течении СД I $r=0,942$ при $p<0,001$. Наиболее выраженная связь с тяжестью СД I проявляется у детей с синдромом Мориака, при котором Тм достигает особенно больших размеров от 35 до 74 г ($52,4\pm 1,18$).
5. Транзиторный характер тимомегалии отмечается в случаях возникновения острых заболеваний вирусно-бактериальной этиологии, имеет продолжительность от 1 до 3-х месяцев и, кроме увеличения Тм, проявляется снижением экзогенности, появлением неоднородности (участки низкой и высокой экзогенности), а в ряде случаев - кальцинатов и кист.
6. При стойкой тимомегалии, помимо длительного увеличения Тм (более 6 месяцев), его структура имеет среднюю экзогенность и неоднородность в виде тяжистости. Длительные проспективные наблюдения позволяют рассматривать стойкую тимомегалию как фактор риска развития различной патологии, а стойко увеличенный Тм – предиктор возникновения в детском возрасте заболеваний самого широкого спектра, в том числе онкологического характера.
7. УЗИ является высокоинформативным и доступным методом диагностики доброкачественных тимом у детей, позволяя выявить опухоль Тм, оценить её размеры, структуру и степень васкуляризации. Этот метод визуальной диагностики должен применяться на первом этапе диагностического алгоритма при обследовании детей с подозрением на объёмное образование переднего средостения. Систематизация ультразвуковой

семиотики тимомегалии и доброкачественной тимомы позволяет провести дифференциальную диагностику этой патологии Тм у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная методика УЗИ тимуса плодов и детей, нормативные ультразвуковые показатели и протокол заключения рекомендуются для использования специалистами УЗД, неонатологами, педиатрами, эндокринологами и иммунологами. Результаты исследования легко воспроизводимы в условиях любого ЛПУ. В алгоритм УЗИ Тм у детей должны быть внесены не только его морфометрия, но и оценка анатомической формы, экоструктуры, экзогенности и васкуляризации. В протокол скринингового УЗИ с фетометрией в III-ем триместре беременности необходимо включить морфометрию Тм плодов для исключения его врожденной патологии, особенно в группах риска по перинатальной заболеваемости и смертности для прогнозирования возможного неблагоприятного исхода для плода.

2. Первичная вакцинация АКДС, согласно Национальному Российскому календарю прививок, у детей 3-4-х месяцев сопровождается различным увеличением Тм, что следует учитывать в последующем при УЗИ этого органа. Ответная реакция Тм при вакцинации может быть использована, как один из способов оценки её эффективности и прогнозирования поствакцинальных реакций, с учётом выявленных 3-х типов реагирования.

- 1 -увеличение $M_{tm} < 20\%$ от исходной, с отсутствием или слабым вакцинальным ответом Тм, то есть - ан- и гипеоергическая реакция Тм на вакцинацию (M_{tm} от 17 до 28г);
- 2-увеличение $20\% < M_{tm} < 80\%$, с выраженным вакцинальным ответом Тм - нормергическая реакция Тм на вакцинацию (M_{tm} от 28 до 45г);
- 3- увеличение $M_{tm} > 80\%$ от исходной, с усиленным вакцинальным ответом Тм - гиперергическая реакция Тм на вакцинацию (M_{tm} от 45 до 52г).

3. У беременных, страдающих СД 1, следует проводить УЗИ Тм плода для оценки его состояния и последующей своевременной коррекции проводимого лечения. Новорожденным, родившимся от матерей с СД 1, необходимо проводить УЗИ Тм с целью доклинической диагностики нарушения иммунного статуса, своевременного выявления ультразвуковых признаков акцидентальной трансформации Тм и динамического наблюдения для диагностики возможных нарушений, связанных с данной патологией.

4. Проведение рентгенографии с целью выявления патологии тимуса у детей является нецелесообразным, учитывая лучевую нагрузку и низкую диагностическую эффективность в сравнении с УЗИ.

5. Для дифференциальной диагностики тимомегалии и доброкачественной тимомы на этапе УЗИ предлагается использовать разработанный

дифференциально-диагностический алгоритм экзосемиотики данной патологии Тм.

6. Всем детям с синдромом мышечной слабости необходимо проводить УЗИ Тм для исключения патологии этого органа.

7. Дети со стойкой тимомегалией нуждаются в динамическом наблюдении, как «группа риска», в связи с высокой частотой возникновения у них различной коморбидной патологии, в том числе онкологического характера.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сиротина О. Б. Роль ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии у детей в неонатальном периоде // Дальневосточный медицинский журнал. - 2000. - № 3. - С. 117-120.
2. Сиротина О. Б. Ультразвуковые критерии нормы тимуса у детей в неонатальном периоде // Дальневосточный медицинский журнал. - 2000. - № 3. - С. 81-83.
3. Sirotnina O. Sonography of the thymus with color-coded doppler at children with thymomegaly // Abstracts of Russia-Japan International Medical Symposium.-Blagoveshchensk, - 2000. - С. 226. Сиротина О. Б. Сонография тимуса с цветным доплеровским картированием у детей с тимомегалией // Мат-лы Русско-Японского международного Медицинского симпозиума. – Благовещенск, 2000. - С. 226.
4. Сиротина О. Б. Эходенситометрия тимуса у детей раннего возраста // Материалы V-ой региональной научно-практической конференции с всероссийским участием «Новые медицинские технологии на Дальнем Востоке». – Владивосток, 2002. - С. 114-115.
5. Сиротина О. Б. Показатели эходенситометрии тимуса у детей раннего возраста: мат-лы международной конференции по ультразвуковой диагностике, приуроченный к десятилетию кафедры ультразвуковой диагностики РМАПО МЗ РФ // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 261.
6. Сиротина О. Б. Применение цветного доплеровского картирования при тимомегалии у детей // Мат-лы Международной конференции по ультразвуковой диагностике. - Москва, 2002. - С. 91-92.
7. Сиротина О. Б. Ультразвуковое исследование тимуса плода // Мат-лы Международной конференции по ультразвуковой диагностике. - Москва, 2002. - С. 112-113.
8. Сиротина О. Б. Возможности ультразвукового исследования тимуса плода // Дальневосточный медицинский журнал. – Хабаровск, 2002. - № 2. - С. 50-51.
9. Сиротина О. Б. Тимус плода при ультразвуковом исследовании в антенатальном периоде // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2002. - № 2. - С. 164.
10. Сиротина О. Б. Ультразвуковое исследование тимуса у детей: монография. – Хабаровск: «РИОТИП» краевой типографии, 2002. - 125 с.

11. Сиротина О. Б. Состояние тимуса по данным ультразвукового исследования у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом // Мат-лы межрегион. научно-практич. конференции «Актуальные проблемы эндокринологии». - Благовещенск, 2005. - С. 29-30.
12. Сиротина О. Б. Тимус по данным ультразвукового исследования у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом // Актуальные проблемы охраны здоровья женщин и детей на современном этапе: сб. науч. трудов. - Хабаровск, 2006. - С. 124-125.
13. Сиротина О. Б. Особенности ультразвуковой характеристики тимуса у детей, вакцинированных АКДС // Детские инфекции. - 2007. - Т. 6., № 2. - С. 23-26.
14. Сиротина О. Б. Возможности ультразвуковой диагностики патологии тимуса // Мат-лы V Международного Конгресса «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения». - Москва, 25-29 сентября 2006. - С. 62-63.
15. Сиротина О. Б., Сайфутдинова Н. И., Горбунова Е. В. Визуализация тимуса плода при ультразвуковом исследовании // Аллергология и иммунология. - 2007. - Т. 8, № 1. - С. 127-128.
16. Сиротина О. Б., Сайфутдинова Н. И., Горбунова Е. В. Состояние тимуса у детей с сахарным диабетом 1-го типа при ультразвуковом исследовании: мат-лы 5-го Всемирного Конгресса по иммунологии и аллергии. - Москва, 21-24 апреля 2007 // Аллергология и иммунология. - 2007. - Т. 8, № 1. - С. 128.
17. Сиротина О. Б. Тимус плода при ультразвуковом исследовании // Материалы 5-го Всероссийского съезда специалистов УЗД. - Москва, 2007. - С. 33.
18. Сиротина О. Б. Патология тимуса при ультразвуковом исследовании // Мат-лы 5-го Всероссийского съезда специалистов УЗД. - Москва, 2007. - С. 211.
19. Сиротина О. Б. Особенности ультразвуковой характеристики тимуса у детей при вакцинации АКДС: мат-лы 2-го съезда врачей УЗД Уральского федерального округа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 2. - С. 111.
20. Сиротина О. Б. Ультразвуковое исследование тимуса у детей с сахарным диабетом 1-го типа: мат-лы 2-го съезда врачей УЗД Уральского федерального округа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 2. - С. 111.
21. Сиротина О. Б. Ультразвуковая картина тимуса у детей с патологией щитовидной железы: мат-лы 2-го съезда врачей УЗД Уральского федерального округа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 2. - С. 111.
22. Сиротина О. Б. Заболеваемость у родственников и сопутствующая патология у детей с тимомегалией: мат-лы 2-го Дальневосточного съезда

- врачей УЗД // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 3. - С. 121.
23. Сиротина О. Б. Различия ультразвуковой характеристики тимуса при транзиторной и стойкой тимомегалии у детей: мат-лы 2 Дальневосточного съезда врачей УЗД // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 3. - С. 121-122.
24. Сиротина О. Б., Сиротина З. В. Тимус при иммунной патологии в перинатальном периоде: мат-лы IV Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». - Москва, 28-29 сентября 2009 // Вопросы практической педиатрии. - 2009. - Т. 4 - С. 61-62.
25. Сиротина О. Б., Сиротина З. В. Состояние тимуса у плодов и младенцев: мат-лы IV Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». - Москва, 28-29 сентября 2009 // Вопросы практической педиатрии. - 2009. - Т. 4. - С. 61.
26. Сиротина О. Б., Сиротина З. В. Гандуров С. Г. Ультразвуковая диагностика объёмных образований средостения у детей // Мат-лы VIII Росс. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - Москва, 20-22 октября 2009. - С. 319-320.
27. Сиротина О. Б. Тимус при синдроме Мориака // Дальневосточный медицинский журнал. - 2009. - № 4. - С. 124-125.
28. Сиротина О. Б. Состояние щитовидной железы у детей с тимомегалией // Росс. Вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - № 4. - С. 66-69.
29. Сиротина О. Б. Реакция тимуса на вакцинацию АКДС по данным ультразвукового исследования // Медицинская иммунология. - 2010. - Т. 12, № 1-2. - С. 125-128.
30. Сиротина О. Б. Состояние тимуса у детей с синдромом Мориака // Медицинская иммунология. - 2010. - Т. 12, № 4-5. - С. 453-455.
31. Сиротина О. Б. Особенности состояния тимуса у детей с сахарным диабетом типа I по данным ультразвукового исследования: мат-лы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. - Москва, 27-29 сентября 2010 // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - Т. 5, приложение № 1. - С. 76-77.
32. Сиротина О. Б. Ультразвуковая характеристика тимуса при транзиторной и стойкой тимомегалии у детей: мат-лы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. - Москва, 27-29 сентября 2010 // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - Т. 5, № 1. - С. 77. - приложение № 1.
33. Сиротина О. Б., Каргин В. П. Ультразвуковая картина тимуса плодов и новорождённых от матерей с сахарным диабетом типа 1 // Российский аллергологический журнал. - 2010. - № 5, Вып. 1. - С. 267-268.

34. Сиротина О. Б. К вопросу о размерах тимуса у детей раннего возраста // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2010. - Т. 2, № 3. - С. 29-36.
35. Сиротина О. Б. Врождённая тимомегалия-возможности ультразвуковой диагностики: мат-лы 2-го Съезда врачей УЗД Центрального федерального округа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 4. - С. 122.
36. Сиротина О. Б. Персистенция тимуса у детей с сахарным диабетом 1-го типа по данным ультразвукового исследования: мат-лы 2-го Съезда врачей УЗД Центрального федерального округа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 4. - С. 122.
37. Сиротина О. Б. Особенности ультразвуковой характеристики опухолей средостения у детей: / мат-лы 2-го Съезда врачей УЗД Центрального федерального округа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 4. - С. 122.
38. Сиротина О. Б. Состояние тимуса, периферических лимфоузлов и селезёнки у детей с лимфатико-гипопластическим диатезом по данным ультразвукового исследования // Мат-лы IX Росс. Конгресса по перинатологии и педиатрии «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2010. - С. 53-54.
39. Сиротина О. Б. Трёхмерное ультразвуковое исследование тимуса у детей // Мат-лы IX Росс. Конгресса по перинатологии и педиатрии «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2010. - С. 470.
40. Сиротина О. Б. Возможности трёхмерного ультразвукового исследования тимуса у детей: мат-лы III съезда УЗД Дальневосточного округа. – Благовещенск, ноябрь 2010. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 5. - С. 115.
41. Сиротина О. Б. Состояние органов иммуногенеза у детей с лимфатико-гипопластическим диатезом по данным ультразвукового исследования: мат-лы III съезд УЗД Дальневосточного округа. – Благовещенск, ноябрь 2010 // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 5. - С. 115.
42. Сиротина О. Б. Особенности ультразвуковой картины тимуса в зависимости от типа тимомегалии: мат-лы III съезд УЗД Дальневосточного округа. – Благовещенск, ноябрь 2010 // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 5. - С. 115-116.
43. Сиротина О. Б. Состояние матки и яичников у девочек препубертатного и подросткового возраста с сахарным диабетом I типа // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сб. науч. трудов Дальневосточ. Конференции. – Хабаровск, 19 мая 2010. - С. 257-258.
44. Сиротина О. Б. Сопоставление результатов ультразвуковой морфометрии тимуса с патологоанатомическими данными // Новые технологии в

- акушерстве и гинекологии: сб. науч. трудов Дальневосточ. Конференции. – Хабаровск, 19 мая 2010. - С. 211-215.
45. Сиротина О. Б. Возможности ультразвуковой диагностики тимом и тимомегалии у детей // Мат-лы 1-го Дальневосточного съезда педиатров. – Хабаровск, 20-21 мая 2010. - С. 287.
46. Сиротина О. Б. Особенности визуализации тимуса у детей с эндокринопатиями // Мат-лы 1-го Дальневосточного съезда педиатров. – Хабаровск, 20-21 мая 2010. - С. 287-288.
47. Сиротина О. Б. Тимус у детей с сахарным диабетом 1 типа по данным ультразвукового исследования // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С. 55-57.
48. Сиротина О. Б. Визуальная диагностика опухолей тимуса у детей // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 115-121.
49. Сиротина О. Б. Особенности долевого строения тимуса по данным ультразвукового исследования // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. - № 3. - С. 32-35.
50. Сиротина О. Б., Зубарева Е. А. Ультразвуковая оценка тимуса плодов и новорождённых от матерей с сахарным диабетом типа I // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2011. - № 1. - С. 41-46.
51. Sirotnina O., Zubareva E. Ultrasound of the Thymus at children with diabetes melitus // 13 International Congress WSUOMB. - 2011. - P. 148. Сиротина О. Б., Зубарева Е. А. Ультразвуковое исследование тимуса у детей с сахарным диабетом типа 1 // Мат-лы 13 Международного Конгресса специалистов ультразвуковой диагностики в медицине и биологии. - 2011. - С. 148.
52. Сиротина О. Б., Зубарева Е. А. Тимус у плодов от беременных и у новорождённых от матерей с сахарным диабетом типа 1 // Мат-лы 1-го Международного Конгресса по перинатальной медицине. - 2011. - С. 147-148.
53. Сиротина О. Б., Зубарева Е. А., Нагорная С. Р., Лосева О. И. Персистенция тимуса у детей с сахарным диабетом типа 1 по данным ультразвукового исследования // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2011. - № 2. - С. 110-114.

15

Отпечатано в РИО МГМСУ

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Заказ № 706. Тираж 100 экз.