А 14.00.06
А- 379

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԳՈՀԱՐ ՍԵՐՅՈԺԱՅԻ ԱՅՎԱԶՅԱՆ

ԲՐՈՆԽՈԹՈՔԱՅԻՆ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՅԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԸՆԹԱՑՔԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ և ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ՎԱՂ ՄԱՆԿԱԿԱՆ ՀԱՍԱԿԻ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ԹԻՄՈՄԵԳԱԼԻԱՅԻ ՖՈՆԻ ՎՐԱ

ԺԴ.00.06 «Մանկաբուժություն» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան – 2006

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М.ГЕРАЦИ

АЙВАЗЯН ГОАР СЕРЕЖАЕВНА

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ТИМОМЕГАЛИИ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.00.06 – "Педиатрия"

Ереван – 2006

© National Library of Armenia OCR by Portmind

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական բժշկական համալսարանի գիտական խորհրդի նիստում

Գիտական ղեկավար՝ բ. գ. դ., պրոֆեսոր Ռ.Հ.Բարսեղյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ բ. գ. դ., պրոֆեսոր Բ.Ե.Կիրակոսյան
բ. գ. դ., պրոֆեսոր Ս.Ս.Գամբարով

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԱՆ Ա.Խ.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2006թ ապրիլի 27-ին ժամը 15^{00} ին Մ.Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանում գործող ԲՈՀ-ի 025 մասնագիտական խորհրդի նիստում (375025, ք.Երևան, Կորյունի փող.2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքվել է 2006թ. մարտի 23-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝
բժշկական գիտությունների թեկնածու, դոցենտ Գ.Գ.Ամարյան

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета Ереванского Государственного медицинского университета

Научный руководитель: д. м. н., профессор Р.Г.Барсегян

Официальные оппоненты: д.м. н., профессор Б.Е.Киракосян
д. м. н., профессор С.С.Гамбаров

Ведущая организация: Национальный Институт Здравоохранения им. академика С.Х.Авдалбекяна

Защита диссертации состоится 27 апреля 2006г в 15^{00} часов на заседании специализированного совета 025, действующего в Ереванском государственном медицинском университете им. М.Гераци, по адресу: 375025, г.Ереван, ул.Корюна, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕрГМУ им. М.Гераци

Автореферат разослан 23 марта 2006г.
Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент Г.Г.Амарян

12.06-2006

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В структуре заболеваемости детей раннего возраста острая пневмония и острая респираторная инфекция (ОРИ) занимают одно из ведущих мест. Этим нозологиям в медицине уделяется пристальное внимание. По мере накопления клинического опыта, возникают вопросы, касающиеся течения, клинических форм заболевания, новых возбудителей, иммунных, аллергических, воспалительных реакций, исходов, новых подходов в лечении. В настоящее время не вызывает сомнения то, что в патогенезе пневмонии и ОРИ у детей играют важную роль нарушения местного иммунитета, расстройства общей иммунологической реактивности и иммунологические изменения легких, особенно если у больных имеется неблагоприятный преморбидный фон в виде экссудативно-катарального диатеза, нередко сочетающегося с увеличением тимуса. В формировании иммунологической реактивности организма и адаптационных механизмов велика роль вилочковой железы, своевременное выявление увеличения которой является одним из важнейших компонентов лечебно-диагностического процесса и помогает определить адекватную целенаправленную терапию.

Тимус в нормальных условиях является местом образования Т-лимфоцитов, которые отвечают за клеточную реакцию и при участии которых (в кооперации с В-лимфоцитами и макрофагами) вырабатываются циркулирующие антитела.
В настоящее время достоверная прижизненная диагностика тимомегалии возможна только после рентгенологического (по изменению кардиотимикоторакального индекса), ультразвукового сканирования и клинико-иммунологического обследования.

Тимомегалию рассматривают как Т-иммунодефицитное состояние.По данным ряда авторов (Taylor S et al, 1996, Zhao H, Li L et al, 1999, Петрук Н. и др., 2002, Иллек Я. и др.,2003) при острой пневмонии и ОРИ имеет место снижение общего числа Т-клеток, дисбаланс между числом Т-супрессоров и Т-хелперов и их активностью. Высокая подверженность детей с тимомегалией заболеваниям органов дыхания связана с дисбалансом в Т и В системах иммунитета.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении тимуса, не совсем ясным до настоящего времени остается вопрос об эндокринной функции вилочковой железы и ее связи с другими органами и системами. Кроме того, нет единой трактовки понятия "тимомегалия" у детей, что, по-видимому, обусловлено возрастной динамикой изменения размеров тимуса.

Перечисленные обстоятельства обуславливают актуальность проведенной работы и делают необходимым дальнейшие исследования.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явились выявление особенностей клинического течения пневмонии и ОРИ, протекающих на фоне тимомегалии, а также отмечающихся при этом изменений со стороны клеточного иммунитета и фагоцитоза, уровня кортизола в сыворотке крови и на основе этого разработка тактики ведения таких больных.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи:

1. Выявить клинические особенности течения респираторной патологии у детей раннего возраста (до 3-х лет) с тимомегалией.
2. Определить уровни Т-, В-лимфоцитов у больных с острой пневмонией и ОРИ на фоне тимомегалии.

© National Library of Armenia

3. Определить уровни Т-, В-лимфоцитов у больных с пневмонией и ОРИ без тимомегалии.
4. Определить показатель фагоцитоза у больных с острой бронхолегочной патологией на фоне увеличенной вилочковой железы и без нее.
5. Сопоставить полученные результаты в изучаемых группах больных.
6. Определить уровни кортизола в сыворотке крови у больных с острой пневмонией и ОРИ на фоне увеличения тимуса.
7. Показать эффективность применения препарата бронхо-мунала в комбинированном лечении больных с ОРИ и острой пневмонией на фоне тимомегалии и без нее.

Научная новизна. В работе впервые в Армении дана комплексная оценка состояния больных детей раннего возраста с острой патологией дыхательной системы на фоне тимомегалии, включающая: особенности клинического течения, иммунологические изменения (клеточный иммунитет и показатель фагоцитоза), функциональное состояние коры надпочечников по изменению уровня кортизола в сыворотке крови. Разработан алгоритм ведения, обследования и диагностики больных на участке и в стационаре.

Новыми являются данные об эффективности действия препарата бронхо-мунала на иммунную систему и различный ответ организма детей раннего возраста, особенно от 6 месяцев до 1 года, в зависимости от наличия или отсутствия тимомегалии, что диктует необходимость дальнейшего наблюдения за этими детьми.

Практическая значимость работы. На основании анализа полученных результатов предложен информативный комплексный метод обследования больных с бронхолегочной патологией.

Учитывая доступность и безвредность применяемых вышеуказанных методов обследования, рекомендуется их широкое применение в педиатрической практике как для уточнения диагностики острой пневмонии и ОРИ и прогноза заболеваний, так и эффективности проводимой терапии.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в клиническую практику грудного отделения университетской N2 клинической больницы ЕрГМУ им.М.Гераци. Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре педиатрии N2 факультета общей медицины ЕрГМУ им.М.Гераци.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексный подход к оценке состояния детей с острой бронхолегочной патологией на фоне тимомегалии, включающий клинику и параклинические методы исследования.
2. Изменение клеточного иммунитета и показателя фагоцитоза у больных детей и степень угнетения их в зависимости от преморбидного фона и увеличения вилочковой железы.
3. Отмечающееся при этих патологиях изменение уровня кортизола в сыворотке крови, по которому можно судить о состоянии коры надпочечников.
4. Лечение острой б[illegible]олегочной патологии должно быть комбинированным, т.е. сочетать в себе [illegible]лачение комплексного лечения основного заболевания и иммуномодулятора, в частности бронхо-мунала, так как последний оказывает положительный эффект на иммунную систему организма детей как с увеличенной вилочковой железой, так и без нее; такое лечение будет способствовать оздоровлению данного контингента детей.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научных конференциях, посвященных 70-ти и 75-летию ЕрГМУ им. М.Гераци (2000, 2005), на заседании "Ассоциации охраны здоровья детей" (2005); на клинической конференции университетской клиники №2 (2005), на совместном заседании Ученого Совета факультета общей медицины и кафедры педиатрии N2 ЕрГМУ (2005).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 129 страницах русского текста компьютерного набора, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и 206 литературных источников. Работа иллюстрирована 6 рисунками, 8 диаграммами и 19 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование было проведено в грудном отделении, а лабораторные исследования в иммунологической лаборатории университетской №2 клинической больницы ЕрГМУ им.М.Гераци.

Были обследованы 129 больных детей раннего возраста с острой респираторной инфекцией и острой пневмонией на фоне тимомегалии и 54 больных с теми же патологиями без увеличения тимуса. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных показателей и данных рентгенографии органов грудной клетки.

Общеклиническое обследование проводили по схеме, предусматривающей выяснение жалоб, анализ физического и психомоторного развития, характера питания, преморбидного фона, перенесенных заболеваний (частые катары дыхательных путей, пневмонии и другие заболевания), истории настоящего заболевания. Объективные характеристики включали осмотр больных по системам органов. Параклинические методы включали: общий анализ крови, мочи, кала, биохимический анализ крови, определение кислотно-основного состояния (КОС), бактериологический анализ кала, кал на дисбактериоз. Из инструментальных методов проводились ЭКГ – исследование, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки. Специальные исследования включали: иммунологическое исследование – определение уровня Т-лимфоцитов (CD2 клеток), В-лимфоцитов (CD19 клеток), показателя фагоцитоза (CD14 клеток); определение уровня кортизола в сыворотке крови.

Степень тимомегалии оценивали по изменению кардиотимикоторакального индекса в соответствии с классификацией Ткаченко Ю.П. (1996).

Уровни Т-, В-лимфоцитов и показателя фагоцитоза определялись в крови, взятой из вены в остром периоде заболевания и через 3-4 месяца после проведенного лечения иммунофлюорометрическим методом определения CD-маркерных клеток с использованием набора французской фирмы "Sanofi".

В целях выявления состояния коры надпочечников у больных с острой дыхательной патологией на фоне тимомегалии определялся уровень кортизола методом ИФА с использованием коммерческого набора "DRG International InC" (Germany).

Все обследования проводились в сравнении с контрольной группой при динамическом наблюдении за больными.

© National Library of Armenia

Статистическая обработка клинического материала проводилась с использованием пакета программ "Биостат". Достоверность отличий в группах определялась с использованием t–критерия Стьюдента. Различие считалось достоверным при $p<0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Клинико-лабораторное обследование касалось 183 больных детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, из которых у 129 больных острая пневмония (65) и ОРИ (64) протекали на фоне увеличенной вилочковой железы. Контрольную группу составили 54 ребенка без увеличения тимуса (27 – с острой пневмонией и 27- с ОРИ). По возрасту больные были распределены на 3 группы.

Таблица 1

Распределение больных пневмонией по полу и возрасту

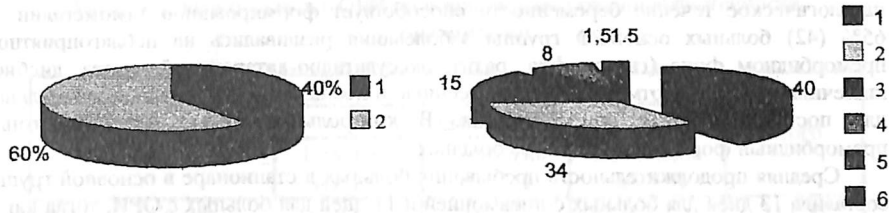
возраст	Пневмония (основная группа)		итого	Пневмония (контрольная группа)		итого
	мальчики абс / %	девочки абс / %		мальчики абс / %	девочки абс / %	
от 1 до 6 мес.	14 / 21	3 / 5	17 / 26	5 / 18	1 / 4	6 / 22
от 6 мес до 1 года	20 / 31	10 / 15	30 / 46	-	3 / 11	3 / 11
от 1 года до 3 лет	10 / 16	8 / 12	18 / 28	14 / 52	4 / 15	18 / 67
итого	44 / 68	21 / 32	65/100	19 / 70	8 / 30	27/100

Таблица 2

Распределение больных ОРИ по полу и возрасту

возраст	ОРИ (основная группа)		итого	ОРИ (контрольная группа)		итого
	мальчики абс / %	девочки абс/ %		мальчики абс / %	девочки абс / %	
от 1 до 6 мес.	16 / 25	5 / 8	21 / 33	-	1 / 4	1 / 4
от 6 мес до 1 года	20 / 31	8 / 13	28 / 44	1 / 4	6 / 22	7 / 26
от 1 года до 3 лет	13 / 20	2 / 3	15 / 23	10 / 37	9 / 33	19 / 70
итого	49 /76	15 / 24	64/100	11 / 41	16 / 59	27/100

После верификации диагноза в основной группе были выявлены следующие клинические формы острой пневмонии и ОРИ (диаграммы 1 и 2).

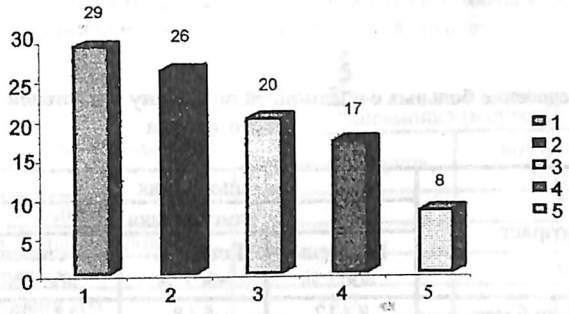


1 – неосложненная форма
2 – осложненная форма

1– неосложненная форма
2 – бронхообструктивный синдром
3 – кардиореспираторный синдром
4 – сочетание 2 и 3
5 – токсическая форма
6 – интерстициальная пневмония

Диаграмма 1. Частота клинических форм пневмонии в основной группе

Результаты наших наблюдений за этими больными показал, что в основной группе чаще диагностировалась осложненная форма пневмонии по сравнению с контрольной. У детей с тимомегалией часто пневмония протекала с признаками бронхообструкции дыхательных путей, одной из причин которой является сам факт наличия увеличенной вилочковой железы.



1 – острый бронхит, 2 – токсическая форма ОРИ, 3 – назофарингит, 4 – стенозирующий ларинготрахеит, 5 – сочетание 3 и 4

Диаграмма 2. Частота клинических форм ОРИ в основной группе

При анализе анамнестических данных больных основной группы мы выявили, что 57% их были рождены от патологически протекавшей беременности (токсикоз I и II половины беременности, заболевания матери и другие), 43% больных детей были рождены от нормально протекавшей беременности. Отсюда можно заключить, что

© National Library of Armenia

патологическое течение беременности способствует формированию тимомегалии. У 65% (42) больных основной группы заболевания развивались на неблагоприятном преморбидном фоне (гипотрофия, рахит, экссудативно-катаральный диатез, дисбиоз кишечника), а также отмечались перенесенные в неонатальном периоде перинатальная или постгипоксическая энцефалопатии. В контрольной группе неблагоприятный преморбидный фон отмечался у 51% больных.

Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре в основной группе составила 13 дней для больных с пневмонией и 11 дней для больных с ОРИ, тогда как в контрольной группе - для больных с пневмонией составила 11 дней, а для больных с ОРИ – 9 дней. Хотя разница средних значений продолжительности пребывания больных в стационаре не столь существенна, что, по-видимому, связано с идентичностью сравниваемых групп по клиническим симптомам болезни, с тяжестью состояния и наличием неблагоприятного преморбидного фона, но она все же есть. И это еще раз подтверждает предположение, что увеличенная вилочковая железа сама создает дополнительный неблагоприятный фон, который приводит к затягиванию патологического процесса.

При поступлении в стационар состояние было оценено как тяжелое у 78% (51) больных с пневмонией и 79% (51) больных с ОРИ, в контрольной же группе тяжелое состояние отмечалось у 48% (13) больных с пневмонией и у 59% (16) больных с ОРИ.

К началу наблюдения тимомегалия I степени была выявлена у 48% (31) больных с пневмонией и 31% (20) больных с ОРИ, тимомегалия II степени – у 28% (18) больных с пневмонией и 52% (33) детей с ОРИ, и, наконец, тимомегалия III – у 24% (16) с пневмонией и 17% (11) больных.

Таблица 3

Распределение больных с пневмонией по возрату и по степен выраженности тимомегалии

возраст	пневмония			итого
	тимомегалия			
	I степень абс / %	II степень абс / %	III степень абс / %	
от 1 до 6 мес	8 / 12	5 / 8	13 / 20	26 / 40
от 6 мес до 1 года	18 / 28	13 / 20	2 / 3	33 / 51
от 1 года до 3 лет	5 / 8	-	1 / 1	6 / 9
итого	31 / 48	18 / 28	16 / 24	65/100

Таблица 4

Распределение больных с ОРИ по возрасту и по степени выраженности тимомегалии

возраст	ОРИ			итого
	тимомегалия			
	I степень абс / %	II степень абс / %	III степень абс / %	
от 1 до 6 мес	7 / 11	10 / 16	4 / 6	21 / 33
от 6 мес до 1 года	7 / 11	17 / 27	3 / 5	27 / 43
от 1 года до 3 лет	6 / 9	6 / 9	4 / 6	16 / 24
итого	20 / 31	33 / 52	11 / 17	64/100

В I возрастной группе болезнь начиналась остро, на фоне явных симптомов пневмонии с выраженными симптомами интоксикации и нейротоксикоза. У детей II и III возрастных групп болезнь начиналась по типу острой респираторной инфекции, через 5-14 дней присоединялись выраженные симптомы пневмонии. Клинические симптомы в основной и контрольной группах соответствовали клиническим формам острой пневмонии и ОРИ, а отличались они по продолжительности своего проявления.

Таблица 5

Средняя продолжительность проявления клинических симптомов у больных с пневмонией в основной и контрольной группах.

клинические симптомы	пневмония (в сутках)	
	основная группа	контрольная группа
лихорадка	7,3	3
бледность кожных покровов	10	10
кашель	12	9
признаки ДН	8,5	5,5
обструктивный синдром	14	9
кардиореспираторный синдром	10	8
жесткое дыхание	15	12
сухие и влажные хрипы	9-12	5-7
рвота	3	3
расстройства стула	7	7

© National Library of Armenia

Таблица 6

Средняя продолжительность проявления клинических симптомов у больных с ОРИ в основной и контрольной группах.

клинические симптомы	ОРИ (в сутках)	
	основная группа	контрольная группа
лихорадка	5	3
катаральные проявления	9	7
кашель	10	7
признаки ДН	4	2
явления обструкции	12	9
жесткое дыхание	12	9
рвота и расстройства стула	5	4-5

Таким образом, изучение клинических проявлений различных форм острой пневмонии и ОРИ, протекающих на фоне тимомегалии у детей раннего возраста, показало, что эти заболевания зачастую протекают тяжелее, чаще встречаются осложненные формы заболеваний. У детей с тимомегалией чаще, чем у детей без тимомегалии наряду с клиническими признаками основного заболевания имеются клинические проявления БОС и кардиореспираторного синдромов, а также наблюдается тенденция к затяжному течению процесса. Увеличение вилочковой железы можно рассматривать как фоновое состояние, влияющее на течение и исход заболевания. Учитывая это, на наш взгляд, необходимо разработать оптимальные методы лечения и профилактики для снижения заболеваемости детей с тимомегалией.

По данным литературы у детей до 1 года и от 1 года до 3-х лет имеются незначительные отличия в изучаемых нами иммунологических показателях, у детей от 1 до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года этих отличий нет. Поэтому иммунологические показатели мы изучали в двух возрастных группах: I – от 1 месяца до 1 года (30), II – от 1 года до 3 лет (11), а также в группе детей с пневмонией (18) и ОРИ (23).

Из иммунологических показателей мы определяли содержание Т- и В-лимфоцитов и показатель фагоцитоза у больных в возрасте от 1 месяца до 3 лет с пневмонией и ОРИ, протекающих на фоне тимомегалии в динамике заболевания. Результаты наших исследований показали, что в остром периоде заболевания у всех больных с пневмонией и ОРИ отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов

Статистический анализ полученных данных свидетельствует, что у обследуемых нами больных, им[illegible] место снижение уровня Т-лимфоцитов в обеих возрастных группах. После [illegible]веденного лечения основного заболевания, а также комбинированного лечения с использованием иммуномодулирующего препарата бронхо-мунала отмечалось достоверное повышение уровня Т-лимфоцитов в обеих возрастных группах. Нормой CD2 клеток считается уровень от 800 до 1400.

Таблица 7

Содержание Т-лимфоцитов в периферической крови у больных с острой бронхолегочной патологией на фоне тимомегалии до и после проведенного лечения в обеих возрастных группах ($x \pm S\ \bar{x}$)

от 1 мес. до 1 года (n=30)		от 1 года до 3 лет (n=11)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
691,6±7,52 σ 41,2 -	720,6±7,09 σ 38,8 p < 0,007	698,7±9,99 σ 33,1 -	750,7±10,34 σ 34,3 p < 0,002

Мы определяли уровень В-лимфоцитов (CD19 клеток, которые в норме составляют от 300 до 500) в тех же возрастных группах. Статистический анализ показал, что имеет место снижение В-лимфоцитов, однако не столь значительное, как в случае с Т-лимфоцитами. После лечения основного заболевания, а также комбинированного лечения с использованием иммуномодулирующего препарата бронхо-мунала также наблюдалось достоверное повышение уровня В-лимфоцитов.

Таблица 8

Содержание В-лимфоцитов в периферической крови у больных с острой бронхолегочной патологией на фоне тимомегалии до и после проведенного лечения в обеих возрастных группах ($x \pm S\ \bar{x}$)

от 1 мес. до 1 года (n=30)		от 1 года до 3 лет (n=11)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
265,4±7,85 σ 42,97 -	289,5±5,19 σ 28,41 p < 0,01	270,3±12,59 σ 41,75 -	303,6±3,51 σ 11,64 p < 0,01

Отмечалось также снижение показателя фагоцитоза. Мы определяли уровень CD14 клеток, уровень которых в норме составляет 300-700. После лечения отмечалось достоверное повышение их уровня.

Таблица 9

Содержание показателя фагоцитоза в периферической крови у больных с острой бронхолегочной патологией на фоне тимомегалии до и после проведенного лечения в обеих возрастных группах ($x \pm S\ \bar{x}$)

от 1 мес. до 1 года (n=30)		от 1 года до 3 лет (n=11)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
249,3±10,22 σ 56,0 -	294,7±4,95 σ 27,1 p < 0,001	268,5±14,04 σ 46,55 -	305,0±5,22 σ 17,32 p < 0,02

© National Library of Armenia

Статистическая обработка полученных данных у больных с острой пневмонией и ОРИ в отдельности показала, что и в данном случае имеет место достоверное снижение уровня Т-, В-лифоцитов и показателя фагоцитоза и последующее их повышение после проведенной терапии.

Таким образом, у детей раннего возраста при острой пневмонии и ОРИ на фоне увеличенной вилочковой железы отмечается угнетение Т-звена иммунной системы, а также снижение показателя фагоцитоза, особенно если у них в анамнезе отмечалась перинатальная энцефалопатия. В иммунной системе больных с острой респираторной патологией, протекающих на фоне тимомегалии, имеет место дисбаланс клеток, который замедляет процесс саногенеза.

Мы исследовали также изменения уровня кортизола в сыворотке крови у детей раннего возраста с острой пневмонией и ОРИ с целью выявления связи увеличенной вилочковой железы с функциональным состоянием коры надпочечников. Все больные были проконсультированы эндокринологом, больным с низким уровнем кортизола эндокринологом был поставлен диагноз: "Функциональный гипокортицизм." У часто болеющих в анамнезе детей с тимомегалией отмечался достаточно низкий уровень кортизола, что свидетельствует о снижении адаптационных возможностей коры надпочечников у этих детей. В результате статистической обработки не были получены достоверные данные по повышению уровня кортизола, что связано, видимо, с неоднородностью группы и большим размахом нормативных показателей кортизола.

Таблица 10

Содержание кортизола в сыворотке больных пневмонией и ОРИ на фоне тимомегалии в динамике ($x \pm S_{\bar{x}}$)

кортизол	
I анализ (n=18)	II анализ (n=16)
62,48±12,74 σ 54,03 -	66,08±7,9 σ 31,61 p>0,05

Учитывая вышеизложенное, мы останавливаемся на мысли о том, что тимомегалия безусловно имеет связь с функциональным состоянием коры надпочечников, что независимо от причин, приведших к увеличению вилочковой железы, наблюдается выраженное нарушение ее секреторной (эндокринной) функции, требующей коррекции, особенно при интеркурентных заболеваниях.

Выявленные нами особенности неспецифического (показатель фагоцитоза) и специфического (Т- и В-лимфоцитов) иммунного ответа диктуют необходимость назначения кроме общепринятых методов традиционной терапии также и иммуномодулирующую терапию, в частности бронхо-мунал. Для сравнения процесса восстановления изм[illegible]ых показателей иммунитета бронхо-мунал был назначен и в основной, и в контрольной группах. Кроме того, в основной группе детей мы выделили две подгруппы: в первой подгруппе больные получали иммуномодулятор, в другой – нет. Бронхо-мунал назначался после острого периода заболевания в течение 3-х месяцев по 1 капсуле (3,5 мг) 1 раз утром натощак (первые 10 дней каждого месяца и через 3-4 месяца проводили повторное иммунологическое обследование).

Статистический анализ показал, что у детей I подгруппы отмечалось достоверное повышение всех трех показателей: уровень Т-лимфоцитов на фоне бронхо-мунала значительно повышался, не достигая нормы, тогда как уровень В-лимфоцитов и показатель фагоцитоза доходил до нормальных величин.

Таблица 11

Уровень Т-, В-лимфоцитов и показателя фагоцитоза у детей I подгруппы до и после лечения. ($x \pm S_{\bar{x}}$)

Т-лимфоциты (n=18)		В-лимфоциты (n=18)		Фагоцитоз (n=18)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
672,8±9,83 σ 41,68 -	740,5±11,22 σ 47,89 p<0,001	265,7±9,34 σ 39,61 -	297,8± 5,82 σ 24,69 p<0,006	231,7±12,7 σ 53,89 -	292,8±5,94 σ 25,52 p<0,001

Статистический анализ у больных II подгруппы показал недостоверное повышение уровня Т-лимфоцитов, т.е. в этой подгруппе имелась тенденция к повышению их уровня, однако, это повышение было весьма незначительное, а в ряде случаев не отличалось от показателей в остром периоде заболевания. Повышение же уровней В-лимфоцитов и фагоцитоза было достоверное. Таким образом, это еще раз подтверждает мысль о том, что при интеркурентных заболеваниях на фоне тимомегалии страдает, в основном, Т-клеточное звено иммунитета.

Таблица 12

Уровень Т-, В-лимфоцитов и показателя фагоцитоза у детей II подгруппы до и после лечения. ($x \pm S_{\bar{x}}$)

Т-лимфоциты (n=19)		В-лимфоциты (n=19)		Фагоцитоз (n=19)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
710,5±6,4 σ 27,9 -	716,6±6,0 σ 26,13 p>0,4	265,4±10,48 σ 45,67 -	291,3±5,23 σ 22,78 p<0,03	269,4±11,42 σ 49,80 -	299,4±5,66 σ 24,68 p<0,02

В контрольной группе (больные с острой пневмонией и ОРИ без увеличения вилочковой железы, получающие бронхо-мунал) при повторном обследовании отмечалось достоверное повышение всех показателей до нормальных величин.

© National Library of Armenia

Таблица 13

Уровень Т-, В-лимфоцитов и показателя фагоцитоза у детей контрольной группы до и после лечения. ($x \pm S_{\bar{x}}$)

Т-лимфоциты (n=10)		В-лимфоциты (n=10)		Фагоцитоз (n=10)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
705,2±21 σ 67 -	822,0±10,06 σ 31,8 p<0,001	247,9±14,44 σ 45,65 -	294,7±11,23 σ 35,52 p<0,02	270±13,9 σ 43,97 -	325,1±11,9 σ 37,76 p<0,008

Нами был проведен также сравнительный анализ изменений этих показателей между I и II подгруппами и между I подгруппой и контрольной группой. Статистическая обработка полученных результатов в сравниваемых группах показала, что изменения изучаемых показателей после лечения во II подгруппе было недостоверным по сравнению с I подгруппой, а между I подгруппой и контрольной группой изменение этих показателей было достоверным.

Таблица 14

Уровень Т-, В-лимфоцитов и показателя фагоцитоза у детей I и II подгрупп после лечения. ($x \pm S_{\bar{x}}$)

I подгруппа	II подгруппа	I подгруппа	II подгруппа	I подгруппа	II подгруппа
Т (n=18)	Т(n=19)	В(n=18)	В(n=19)	Ф(n=18)	Ф(n=19)
740,5±11,29 σ 47,89 -	716,6±6,0 σ 26,13 p>0,06	297,8±5,82 σ 24,69 -	291,3±5,23 σ 22,78 p>0,4	292,8±5,94 σ 25,22 -	299,7±5,61 σ 24,46 p>0,4

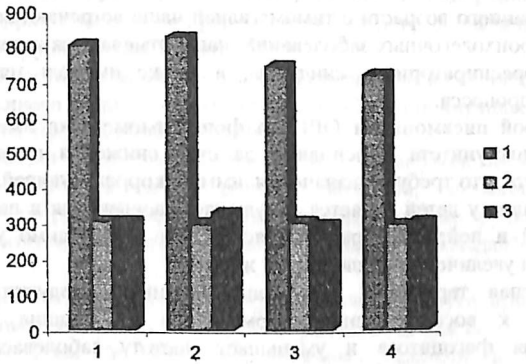
Таблица 15

Уровень Т-, В-лимфоцитов и показателя фагоцитоза у детей I подгруппы и контрольной группы после лечения. ($x \pm S_{\bar{x}}$)

I подгруппа	контроль	I подгруппа	контроль	I подгруппа	контроль
Т (n=18)	Т(n=10)	В(n=18)	В(n=10)	Ф(n=10)	Ф(n=10)
740,5±11,2 9 σ 47,89 -	822,0±10,06 1,8 p ,001	297,8±5,8 2 σ 24,69 -	294,7±5,23 σ 35,52 p>0,07	292,8±5,94 σ 25,22 -	325,1±11 ,9 σ 37,76 p<0,01

Из таблиц видно, что назначение бронхо-мунала эффективно, последний оказывает положительное воздействие на иммунную систему. Особенно это наглядно

видно на примере контрольной группы, а также I подгруппы. Однако тимомегалия препятствует полной нормализации иммунологических показателей, особенно Т-клеточного звена. И тот факт, что за время наблюдения за больными с увеличенной вилочковой железой после выписки из стационара у них не отмечалось рецидивов заболеваний дыхательной системы, дает нам основание рекомендовать этот препарат в комбинированном лечении острой бронхолегочной патологии у детей раннего возраста. Более наглядно положительное действие бронхо-мунала представлено на диаграмме.



1 – уровень Т-, В-лимфоцитов и Фагоцитоза в норме
2 – уровень Т-, В-лимфоцитов и Фагоцитоза в контрольной группе
3 - уровень Т-, В-лимфоцитов и Фагоцитоза в I подгруппе
4 - уровень Т-, В-лимфоцитов и Фагоцитоза в II подгруппе

Диаграмма 3. Сравнительный анализ показателей Т-, В-лифоцитов и фагоцитоза у детей в изучаемых группах

Таким образом, представленные данные клинических, иммунологических, гормональных исследований у детей раннего возраста с осторой патологией дыхательной системы на фоне тимомегалии позволяют нам считать увеличенную вилочковую железу как преморбидное состояние, требующее детального комплексного обследования различными специалистами. Результаты проведенных наблюдений со всей очевидностью демонстрируют целесообразность применения иммуномодулирующей терапии при острой бронхолегочной патологии в достижении эффекта нормализации имеющего при этом дисбаланса в иммуной системе у больных.

© National Library of Armenia

ВЫВОДЫ

1. Дети с увеличенной вилочковой железой составляют группу риска по частоте возникновения острой бронхолегочной патологии.
2. Тяжесть течения пневмонии и ОРИ зависит от возраста ребенка, степени тимомегалии и преморбидного фона, на котором протекают эти заболевания.
3. У детей раннего возраста с тимомегалией чаще встречаются осложненные формы острых бронхолегочных заболеваний, чаще отмечаются явления бронхообструкции и кардиореспираторного синдрома, а также имеется тенденция к затяжному течению процесса.
4. При острой пневмонии и ОРИ на фоне тимомегалии имеет место дисбаланс в системе иммунитета в основном за счет снижения показателей Т-клеточного иммунитета, что требует назначения иммунокоррегирующей терапии.
5. Тимомегалия у детей является результатом вовлечения в патологический процесс иммунной и нейроэндокринной систем, что необходимо учитывать при оценке состояния увеличенной вилочковой железы.
6. Комплексная терапия в комбинации с иммуномодулятором бронхо-муналом приводит к восстановлению нормального содержания Т-, В-лимфоцитов и показателя фагоцитоза и уменьшает частоту заболеваемости детей раннего возраста с тимомегалией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям раннего возраста с острой бронхолегочной патологией, протекающей на фоне увеличенной вилочковой железы, необходимо проводить комплексное обследование, включающее: общеклинические, рентгенологические (при необходимости и в боковой проекции), иммунологические исследования, при тимомегалии II и III степени определение уровня кортизола в сыворотке крови для выявления состояния коры надпочечников.
2. Приобретенный опыт по изучению некоторых иммунологических показателей при острой бронхолегочной патологии на фоне тимомегалии у детей раннего возраста и полученные нами результаты по комбинированной иммуномодулирующей терапии позволяют рекомендовать включить этот метод в комплекс терапевтических мероприятий.
3. В качестве иммуномодулирующего препарата рекомендуется использовать бронхо-мунал [illegible]есячного возраста в дозе 3,5 мг в течение 3-х месяцев.
4. Больные с ос[illegible] патологией дыхательной системы с увеличенной вилочковой железой должны длительно находится под диспансерным наблюдением участкового педиатра и других специалистов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Барсегян Р.Г., Айвазян Г.С. Гормональные и клинико-иммунологические показатели при острой пневмонии у детей грудного возраста с тимомегалией. Материалы научно-практической конференции педиатров, посвященной 10-летию армяно-шведского сотрудничества. Ереван, 1999, 70-71.
2. Петросян Г.Г., Симонян С.О., Симонян К.Г., Давтян Т.К., Саакян А.А., Айвазян Г.С. Клинико-диагностические критерии тимомегалии у детей раннего возраста. Материалы научно-практической конференции педиатров, посвященной 10-летию армяно-шведского сотрудничества. Ереван, 1999, 176.
3. Айвазян Г.С. Особенности клинического течения пневмонии и острой респираторной инфекции у детей раннего возраста с тимомегалией. Сборник научных трудов, 70 лет ЕрГМУ им. М.Гераци. Ереван, 2000, 167-169.
4. Барсегян Р.Г., Айвазян Г.С., Армаганян С.М. Иммунологические аспекты инфекционного токсикоза у детей раннего возраста, вызванного острыми пневмониями и острыми респираторными инфекциями. Научные труды и сообщения, Национальный институт здравоохранения им. Академика С.Х.Авдалбекяна. Ереван, 2000, 60-63.
5. Барсегян Р.Г., Айвазян Г.С. Состояние гормонального статуса при пневмонии и острых респираторных заболеваниях у детей раннего возраста с тимомегалией. Научное собрание "Роль биологически активных веществ в интегративной деятельности организма в норме и в процессе формирования общего адаптационного синдрома." Издание 2, ЕрГМУ им. М.Гераци. Ереван, 2004, 65-66.
6. Барсегян Р.Г., Симонян К.Г., Айвазян Г.С., Багдасарян Н.Г., Саркисян М.Г., Багдасарян А.А., Григорян А.С., Налбандян М.М., Вермишян Н.Э. К вопросу о клиническом течении и рациональной антибиотикотерапии бронхолегочной патологии, протекающей на фоне тимомегалии у детей раннего возраста. Сборник научных трудов сотрудников университетских клиник, посвященный 75-летию ЕрГМУ им. М.Гераци. Ереван, 2005, 22-25.
7. Айвазян Г.С. Применение иммуномодулирующих средств при лечении острой респираторной инфекции и острой пневмонии у детей раннего возраста с тимомегалией. Сборник научных трудов, посвященный 75-летию Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци. Ереван, 2005, 209-212.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ОРИ	-острая респираторная инфекция
CD2	-Т-лимфоцит
CD19	-В-лимфоцит
CD14	-показатель фагоцитоза
БОС	-бронхообструктивный синдром
ДН	-дыхательная недостаточность
КОС	-кислотно-основное состояние
ИФА	-иммуноферментный анализ
УЗИ	-ультразвуковое исследование
ЭКГ	-электрокардиографическое исследование

© National Library of Armenia

ԲՐՈՆԽՈԹՈՔԱՅԻՆ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՅԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԸՆԹԱՑՔԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ և ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ՎԱՂ ՄԱՆԿԱԿԱՆ ՀԱՍԱԿԻ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ԹԻՄՈՄԵԳԱԼԻԱՅԻ ՖՈՆԻ ՎՐԱ

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Հետազոտված է վաղ մանկական հասակի սուր շնչառական հիվանդություններով տառապող 183 հիվանդ երեխաներ: Նրանցից 129-ի մոտ այդ հիվանդությունները ընթացել են թիմոմեգալիայի ֆոնի վրա, իսկ 54 հիվանդների մոտ թիմուսի մեծացում չի եղել, որոնք էլ կազմել են հսկման խումբը: Իմունոլոգիական հետազոտությունը անցկացվել է դինամիկայում 51 հիվանդների մոտ, հորմոնալը՝ 18 հիվանդների մոտ: 28 հիվանդներ ստացել են բրոնխո-մունալ:

Մեր հետազոտության ընթացքում հայտնաբերվել է, որ մեծացած թիմուսը առաջացնում է լրացուցիչ անբարենպաստ ֆոն, որի հետևանքով հիվանդությունները հակված են պաթոլոգիական պրոցեսի ձգձգման, ծանր ընթացքի, հաճախ, քան հսկման խմբում, զարգանում են հիվանդությունների բարդացած ձևերը:

Սուր շնչառական հիվանդություններով տառապող հիվանդների մոտ հիվանդության սուր ընթացքում հիմնական և հսկման խմբերում նկատվում էր T, B լիմֆոցիտների և ֆագոցիտոզի հստակ իջեցում: Թիմոմեգալիայով հիվանդների մոտ, որոնք ստանում էին բրոնխո-մունալ, դինամիկայում նկատվում էր բոլոր երեք ուսումնասիրվող ցուցանիշների հստակ բարձրացում: T-լիմֆոցիտների մակարդակը այդ դեպքում զգալի բարձրանում էր, բայց չէր հասնում նորմայի: Այդ փաստը վկայում է այն մասին, որ բրոնխո-մունալի նշանակումը էֆեկտիվ է, բայց T-բջջային շղթայի իմունիտետի վերականգնման համար պահանջվում է ավելի երկար ժամանակ: Հսկման խմբում բոլոր ցուցանիշները լրիվ նորմային են հասնում 3-ից 4 ամսվա ընթացքում:

Թիմոմեգալիայով հիվանդների ենթախմբում, որոնք չէին ստացել բրոնխո-մունալ, իմունոլոգիական ցուցանիշների հստակ բարձրացում չի եղել:

Թիմոմեգալիայով հիվանդների մոտ նկատվում էր նաև կորտիզոլի մակարդակի իջեցում, որը վկայում է մակերիկամների կեղևի ֆունկցիոնալ անբավարարության մասին: Կորտիզոլի մակարդակի բարձրացումը դինամիկայում եղել է ոչ հստակ:

Ստացած տվյալների հիման վրա մենք մշակեցինք սուր բրոնխոթոքային պաթոլոգիայով հիվանդների համար վարման ծրագիր և ցույց տալով բրոնխո-մունալի էֆեկտիվությունը առաջարկել ենք բրոնխո-մունալի նշանակումը սուր շնչառական հիվանդությունների կոմպլեկսային բուժման ժամանակ:

15.05.2014

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE ACUTE BRONCHO-PULMONARY PATHOLOGY IN EARLY AGE CHILDREN WITH TYMOMEGALY

Summary

The investigation of 183 children with acute respiratory diseases and acute pneumonia was carried out. In 129 children mentioned diseases were accompanied with thymomegaly and in 54 patients the increasing of thymus was not obtained. The latter group was considered as control. The immunological investigation was conducted during the research in 51 patients, and hormonal research was done for 18 patients. To 28 patients the broncho-munal medication was indicated.

During our research was obtained that increased thymus may cause additional worse conditions. Because of that respiratory diseases could be prolonged, be more severe and often the complicated forms of diseases (bronchal obstruction and cardiorespiratory syndrome) were developing in comparison of control group.

The significant decreasing of T and B lymphocytes and phagocytosis were obtained in children with acute respiratory diseases both control and general groups. In general group patients who had broncho-munal all three tested parameters were sharply increased. The level of T-lymphocytes was significantly increased but not reached to normal values. This fact shows that the indication of broncho-munal is effective but for rehabilitation of T-cell chain immune system more time is required. In control group all parameters reached their normal values in 3-4 months. In general group, the patients who didn't have bronho-munal, the increasing of immunological parameters was not occurred. In general group the decreasing of cortisol levels were obtained which could be explained with the functional deficiency of suprarenal cortex.
The increasing of cortisol levels was not accurate.

The obtained data allowed us to design the diagnostic and treatment scheme. As broncho-munal had positive effects on immune system we recommended the indication of broncho-munal for complex treatment during the acute pneumonia and acute respiratory infections.

© National Library of Armenia

© National Library of Armenia