

З.И. Эсмурзиева¹, Л.Г. Кузьменко², О.А. Осагчая², Л.Н. Каск³

МОРФОМЕТРИЯ ТИМУСА ПЛОДОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА И ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹Городская клиническая больница № 29, перинатальный центр, ²Российский университет Дружбы Народов,
³Морозовская городская детская клиническая больница, Москва

В России с 1989 г. в клиническую практику был внедрен метод ультразвукового исследования (УЗИ) тимуса у новорожденных детей. В середине 2000-х годов нами был разработан и апробирован метод УЗИ тимуса у плодов человека. Установлено, что указанный метод позволяет хорошо дифференцировать данный орган у плода, начиная с 22-й недели гестации. Разработаны референтные значения массы тимуса для плодов разного гестационного возраста и для доношенных новорожденных детей.

Ключевые слова: тимус, плод, новорожденные дети, ультразвуковое сканирование.

The method of thymic ultrasound examination in newborns was introduced into clinical practice in 1989 in Russia. In the middle of the decade 2000 the ultrasound of the fetal thymus was developed, tested and endorsed. It was established that this method allowed to visualize the fetal thymus from the 22 weeks gestation. Reference ranges for fetal thymus weight based upon gestational age are provided, as well as for thymus weight in full-term newborns.

Key words: thymus, fetus, newborns, ultrasound examination.

Конец XX века ознаменовался новым витком в изучении тимуса у детей. Толчком к этому послужило открытие возможности прижизненной визуализации данного органа с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Несмотря на то, что в настоящее время УЗИ широко используется в клинической педиатрической практике, тимус для своей визуализации не нашел здесь достойного места. Это обусловлено, с одной стороны, отсутствием включения этого органа в стандарты обследования детей, с другой – его подверженности акцидентальной инволюции и способности (в большинстве случаев) вновь восстанавливать свою величину. Подверженность органа инволюции от случайных причин затрудняет интерпретацию выявленных показателей.

Целью данной работы явилась попытка создания стандартов величины тимуса (по массе органа) для плодов человека различного гестационного возраста и доношенных новорожденных детей.

Материалы и методы исследования

Предметом исследования явился тимус плодов человека и новорожденных детей. Сведения об этом органе были получены, с одной стороны, у живых плодов человека с помощью УЗИ, с другой – из протоколов патологоанатомического исследования плодов и новорожденных детей, погибших от случайных причин. При проведении этого исследования мы отдавали себе отчет, что сопоставление сведений о живых плодах человека и новорожденных детях с данными аутопсии не совсем корректно, однако только подобное сопоставление иногда является единственным способом получения объективных сведений о величине разных органов у здоровых лиц при их жизни.

Критерии включения в исследование:

1) плоды человека 22–40 недель гестации от 597 женщин с разным семейным и личным анамнезом и разным течением данной беременности. В зависимости от показателей здоровья женщины были раз-

Контактная информация:

Кузьменко Лариса Григорьевна – д.м.н., проф. каф. педиатрии ГОУ ВПО РУДН

Адрес: Россия, 117198 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Тел.: (916) 958-29-96, E-mail: kuzmenko39@mail.ru

Статья поступила 13.11.13, принята к печати 24.09.14.

делены на 3 группы. 1-я группа включала плоды 461 здоровой женщины с неотягощенным семейным и личным анамнезом, благоприятным течением данной беременности, соответствием массы плода сроку гестации, отсутствием отклонений развития плода и плаценты. 2-я группа состояла из 53 плодов женщин, у которых течение беременности осложнилось гестозом, фетоплацентарной недостаточностью или анемией. 3-я группа была представлена плодами 83 женщин, у которых во время беременности повторно возникали ОРЗ (в т.ч. осложненные отитом, гайморитом, фарингитом), обострения хронического тонзиллита, выявлялись острая урогенитальная инфекция или обострение хронических заболеваний мочевых путей. Все 597 плодов были от одноплодной беременности разных сроков гестации. К моменту рождения детей, включенных в исследование, все женщины были практически здоровы и после родов находились в физиологическом отделении родильного дома;

2) здоровые новорожденные дети (153 ребенка), имевшие к моменту рождения гестационный возраст 38–40 недель;

3) протоколы патологоанатомического исследования (670 протоколов), в которых имелись сведения о массе тимуса плодов аналогичного гестационного возраста, погибших ante- или интранатально от различных причин (отслойка плаценты, выпадение петель пуповины, аспирация околоплодных вод и др.), и новорожденных детей, имевших вышеуказанные состояния и проживших менее 24 ч. Протоколы вскрытия в исследование включали путем непреднамеренного отбора.

Критерии исключения из исследования:

1) женщины, поступавшие на роды в наблюдательное отделение;

2) протоколы патологоанатомического исследования, в которых содержались сведения о плодах и новорожденных детях, у которых были диагностированы инфекционные заболевания любой этиологии, хромосомные болезни и наследственные синдромы.

УЗИ тимуса у плодов разных сроков гестации проводили методом ультразвукового сканирования в В-режиме на аппаратах «Voluson 730 expert» датчики 3,5 и 7,5 мГц, у новорожденных детей – на аппарате «Aloka-SSD-500» линейным датчиком 7,5 мГц. Поскольку в данной работе проводили сопоставление тимуса у живых плодов и новорожденных детей с данными аутопсии, при которой определяется только его масса, то мы использовали здесь именно этот показатель. При УЗИ тимуса плода поперечное сканирование грудной клетки на уровне трех сосудов (верхняя полая вена, аорта, легочная артерия) выявляло ширину этого органа; продольное сканирование туловища в сечении на уровне восходящего отдела аорты позволяло определить его длину и передне-задний размер.

УЗИ тимуса новорожденных детей проводили по методу С.М. Воеводина [1] в горизонтальном положении исследуемого на спине с подложенным под шею небольшим валиком.

Методика оценки общего состояния тимуса и его величины. УЗ-визуализация тимуса позволяет характеризовать орган в целом и проводить его измерение.

В основе скиаскопической характеристики лежала оценка контуров органа (ровные, неровные, четкие, нечеткие), экзогенности (средняя, повышенная, пониженная) и однородности (или неоднородности) структуры. Определение его объема и массы проводили на основе измерения (в см) линейных параметров: длины (Д), ширины (Ш) и передне-заднего размера, или толщины (Т). Массу тимуса определяли по формуле: $M=0,7 \cdot Д \cdot Ш \cdot Т$; объем (V) по формуле: $V=0,5 \cdot Д \cdot Ш \cdot Т$. Методика определения коэффициентов для произведения Д·Ш·Т при вычислении объема и массы органа нами была описана ранее [2]. С нашей точки зрения, для практической работы вычислять эти коэффициенты достаточно до указанной здесь величины, не прибегая к более точным их значениям (до сотых и тысячных долей).

При оценке величины тимуса мы воспользовались принципами процентильного распределения, при котором величины, располагающиеся в пределах «коридора» 25–75-го перцентилей расценивались как референтные, величины между 25–10-м и 75–90-м перцентильями принимались за I степень гипоплазии тимуса (ГПТ) и тимомегалии (ТМ) соответственно, между 10–5-м и 90–95-м – за II степень ГПТ и ТМ соответственно, а величины ниже 5-го и выше 95-го перцентилей – за III степень указанных отклонений.

Мы ожидаем, что такая методика определения указанных величин массы тимуса вызовет возражение у целого ряда исследователей, поскольку при оценке, например, физического развития показатели только очень низких (ниже 5-го перцентилья) и очень высоких (выше 95-го перцентилья) величин принимаются за патологию. Величины, расположенные в «коридорах» между 5–10-м и 95–90-м перцентильями, расцениваются как область величин здоровых детей с соответствующими обозначениями «ниже среднего» и «выше среднего», а величины между 10–25-м и 75–90-м перцентильями трактуются как область низких и высоких значений здоровых детей.

Все исследование тимуса проводили с информированного согласия беременных женщин (при обследовании плодов) и матерей (при обследовании новорожденных детей).

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика тимуса у плодов человека и новорожденных детей по данным УЗИ. Данная часть работы предусматривала определение возможности прижизненной визуализации тимуса у плодов человека и доношенных новорожденных детей. Наше исследование показало, что тимус при УЗИ может визуально уже хорошо определяться у 22-недельного плода (на более ранних сроках развития плода исследование не проводили). У плодов 22–30 нед гестации при УЗ-сканировании тимус представлял собой ограниченную, практически однородную, структуру с четкими ровными контурами, средней экзогенности (сравнительно с экзогенностью печени); у плодов 31–40 нед гестации экзогенность тимуса была пониженной. При продольном сканировании на уровне восходящего отдела

Соотношение массы тимуса и массы тела у доношенных мертворожденных и здоровых новорожденных детей

Масса тела, г	Масса тимуса (M±σ), г		p
	данные УЗИ	данные аутопсии	
<3000	8,71±2,27 (n=24)	8,57±3,68 (n=62)	>0,05
3000–4499	11,4±3,6 (n=63)	11,3±4,4 (n=90)	>0,05
4500–4999	12,2±3,2 (n=52)	13,18±4,74 (n=80)	>0,05
>5000 и более	15,3±3,1 (n=14)	14,43±5,57 (n=23)	>0,05

дуги аорты тимус имел треугольную или конусовидную форму, при поперечном сечении на уровне среза через три сосуда передняя поверхность была несколько выпуклой и повторяла форму задней поверхности грудины. Задняя поверхность имела вогнутый контур и повторяла форму крупных сосудов и сердца.

Наши наблюдения позволили убедиться, что у плодов человека с 22-й по 36-ю недели гестации масса тимуса ежемесячно увеличивается в 1,7–1,9 раз с последующим уменьшением к 37-й неделе прироста массы до 1,3 раза (табл. 1). Эта закономерность наблюдается как у живых плодов, так и у плодов, погибших ante- или интранатально от различных причин. В то же время, как это отмечено в табл. 1, масса тимуса живых плодов по данным УЗИ была меньше абсолютной массы тимуса плодов, погибших ante- или интранатально (различия статистически достоверны). Что касается различий между величиной тимуса живых плодов женщин с неотягощенным и отягощенным течением беременности, то их выявлено не было ($p>0,05$). Таким образом, можно сделать заключение, что перенесенные во время беременности инфекционные заболевания, анемия, гестоз, фетоплацентарная недостаточность не оказывают существенного влияния на величину тимуса плода.

Таблица 1

Масса тимуса плодов по данным УЗИ и аутопсии

Гестационный возраст, нед	Масса тимуса (M±σ), г		p
	данные УЗИ	данные аутопсии	
22–24	0,99±0,66 (n=61)	1,6±0,5 (n=52)	<0,001
25–28	1,89±1,1 (n=53)	2,7±0,9 (n=55)	<0,05
29–32	3,59±2,02 (n=73)	4,7±2,3 (n=23)	<0,05
33–36	6,12±3,4 (n=109)	8,5±4,3 (n=18)	<0,05
37–40	7,53±3,35 (n=160)	11,5±4,3 (n=52)	<0,05

У доношенных новорожденных детей тимус занимал обычное положение в области переднего средостения. Шейный отдел располагался в клетчатке претрахеального пространства, сразу после грудиноподъязычной и грудинощитовидной мышц. При УЗ-сканировании он определялся как образование с четкими ровными контурами, средней эхогенности, сравнимой с эхогенностью миокарда. Эхоструктура была несколько неоднородной за счет небольшого количества включений линейного и точечного характера различной степени эхогенности. При сканировании в поперечной плоскости тимус повторял форму задней поверхности грудины. Задняя поверхность тимуса была вогнутой за счет повто-

рения формы крупных кровеносных сосудов и сердца; по бокам тимус был ограничен листками медиастинальной плевры в виде расходящихся кпереди прямых экзогенных полосок.

Сопоставление массы тимуса здоровых новорожденных детей с массой тимуса плодов аналогичного гестационного возраста, погибших от различных причин, не выявило различий этих показателей (табл. 2 и 3). В связи с этим отмеченные выше различия показателей у плодов более раннего гестационного возраста, вероятнее всего, связаны с наличием дополнительных сред, окружающих живой плод (передняя брюшная стенка живота женщины, мышечный слой матки, околоплодные воды), создающих помехи для определения истинной массы тимуса плода. Однако, несмотря на это, выявленные нами значения показателей массы тимуса могут служить ориентиром для определения массы этого органа при УЗИ (как параметры данного метода).

Обсуждая проблему нормативной базы, нельзя не коснуться вопроса об отклонениях нормативных значений от средних показателей. Проведенное исследование выявило у плодов отчетливую правостороннюю асимметрию показателей в сторону увеличения значений массы тимуса, при этом количество случаев увеличения массы тимуса с превышением показателей 75–95-го перцентилей нарастало по мере увеличения гестационного возраста плодов. Таким образом, данное исследование подтвердило факт возможного выявления как ГПТ, так и ТМ, начиная с внутриутробного периода развития ребенка.

При оценке распределения массы тимуса у новорожденных детей было выявлено, что у 97 из 153 обследованных (63,4%) масса тимуса имела референтные значения, у 23 (15%) детей выявлялась ГПТ, а у 33 (21,6%) – ТМ.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у новорожденных детей, как и у плодов, имела место правосторонняя асимметрия, указывающая на существование у них ТМ. Безусловно, учитывая выявленный нами факт возможности формирования ТМ в антенатальный период, у части новорожденных имела место именно врож-

Масса тимуса плодов здоровых женщин (1-я группа) и здоровых новорожденных детей (3-я группа) в сравнении с данными аутопсии плодов аналогичного гестационного возраста (2-я группа)

Гестационный возраст, нед	Кол-во обследованных	Группа	Процентили						
			5	10	25	50	75	90	95
22–24	61	1-я	0,21	0,32	0,47	1,11	1,24	1,86	2,57
	179	2-я	0,80	0,94	1,20	1,60	2,00	2,43	2,90
25–28	53	1-я	0,36	0,79	1,07	1,89	2,39	3,41	4,19
	120	2-я	1,50	1,61	2,20	2,70	3,40	4,00	4,69
29–32	77	1-я	1,03	1,63	2,39	3,60	4,40	6,01	8,34
	97	2-я	1,38	1,98	3,10	4,90	6,25	8,48	9,61
33–36	109	1-я	2,02	2,42	3,88	6,01	7,71	10,1	13,8
	100	2-я	2,11	2,70	4,60	7,30	10,17	12,57	14,18
37–40	161	1-я	2,8	3,51	5,40	7,52	9,17	12,3	15,7
	175	2-я	5,12	6,02	8,90	11,20	14,20	19,14	21,24
	153	3-я	5,4	6,9	8,4	11,0	14,0	19,1	21,2

Масса тимуса представлена в граммах.

денная ТМ (происхождение которой в настоящее время до конца не выяснено). Тем не менее, динамичное наблюдение за состоянием тимуса у новорожденных детей может выявить и другие причины.

Это, в частности, подтверждают наблюдения за 12 новорожденными детьми с диагностированной при рождении ТМ I степени, у которых при повторном УЗИ масса тимуса стала располагаться в границах референтных значений. Выявленный нами факт существования легкой степени транзиторной ТМ у новорожденных детей в современных условиях, например, можно объяснить воздействием на их организм (возможно более чувствительный по сравнению с другими детьми) родового стресса. Такая точка зрения имеет право на существование, поскольку в последнее время появились данные, указывающие на то, что в первой фазе стресса (фаза тревоги) активируется не только гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система (ГГАС), но и другое звено – гипоталамо-гипофизарно-тимическая система, ограничивающая чрезмерно активированную ГГАС [3]. На таком фоне может возникнуть небольшое транзиторное увеличение тимуса как проявление первой фазы его акцидентальной инволюции [4–7]. Полученные нами факты позволяют допускать подобное развитие событий.

Еще у 8 новорожденных детей при проведении первого УЗИ выявлялась ГПТ I степени. У 7 из 8 указанных детей ГПТ была транзиторной, и к концу первого месяца жизни масса тимуса у всех 7 детей достигла референтных значений; 8-й ребенок выбыл из наблюдения и его судьба нам не известна.

У 7 указанных детей, продолжавших находиться под нашим наблюдением, постфактум было выявлено, что матери всех этих детей за 7–10 дней до родов перенесли ОРЗ. Это обстоятельство и наличие транзиторной ГПТ у детей

от матерей, переболевших перед родами ОРЗ, позволяют полагать, что тимус этих плодов отреагировал на болезнь своих будущих матерей развитием акцидентальной инволюции.

Полученные результаты находятся как бы в противоречии с представленными выше данными об отсутствии влияния на тимус плода состояния здоровья беременной женщины. Это противоречие, однако, кажущееся, поскольку мы имеем дело с разной степенью зрелости плода и его отдельных структур. По-видимому, акцидентальная инволюция тимуса может происходить лишь тогда, когда, с одной стороны, тимус достаточно полно заселяется лимфоцитами, с другой – когда определенного уровня развития достигает ГГАС. Такая степень зрелости обычно наблюдается к моменту рождения доношенного ребенка.

Выводы

1. Метод УЗ-диагностики позволяет объективно выявлять тимус разной величины у плодов, начиная с 22-й недели гестации.

2. Величина массы тимуса у живых плодов человека разного гестационного возраста в 1,5–1,6 раз меньше истинной его величины, что обуславливается, вероятно, воздействием окружающих плод средовых факторов.

3. На массу тимуса плода до 34–35-й недели гестации состояние здоровья беременной женщины, обусловленное гестозом, анемией, заболеваниями инфекционной этиологии, а также фетоплацентарной недостаточностью, существенного влияния не оказывает.

4. В случае возникновения у будущей матери заболевания инфекционной этиологии на сроке 37–40 недель гестации тимус плода способен ответить развитием акцидентальной инволюции.

5. У новорожденного ребенка наряду с существованием врожденной ТМ и врожденной ГПТ, возможно появление транзиторных форм указанных состояний.