

© Коллектив авторов, 2005

П.Д. Ваганов, В.Я. Арион, И.Г. Михеева, Л.П. Решетникова,  
С.Н. Шишацкая, С.Н. Москвина, О.Б. Сысоева**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ОЗДОРОВИТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА  
ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ТИМОМЕГАЛИИ**Кафедра детских болезней лечебного факультета с курсом педиатрии МБФ  
(зав. акад. РАМН проф. М.Я. Студеникин) РГМУ, Москва

Значительная распространенность увеличения вилочковой железы (ВЖ) (тимомегалии) у детей, особенно в раннем возрасте, вызывает повышенный интерес к данной проблеме не только педиатров, но и других специалистов. Несмотря на большой объем накопленного материала о ВЖ как о центральном органе иммунной системы и железе внутренней секреции, многие вопросы, имеющие научно-практическое значение, особенно для оптимизации профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения за детьми с синдромом тимомегалии (СТ), остаются нерешенными.

Анализ проведенных нами комплексных исследований у детей с СТ различного возраста, от одного месяца до 15 лет (обследовано 711 детей и клиническое наблюдение 1107 детей), в сравнении с контрольной группой (267 практически здоровых детей от 1 года до 14 лет без увеличения ВЖ) позволяет считать, что эти дети составляют группу риска высокой частоты различных заболеваний (часто болеющие дети, ЧБД) и иммунологических и гормонально-метаболических нарушений, свидетельствующих о длительно сохраняющейся дисфункции ВЖ [1–4].

Анализ показателей клеточного звена иммунной системы у детей всех возрастных групп с СТ показал достоверное снижение количества Т-лимфоцитов и дисбаланс иммунорегуляторных клеток CD4 и CD8. Пролиферативная активность Т-лимфоцитов была также достоверно снижена.

Кроме того, у детей до 3 лет отмечалось достоверное снижение в сыворотке IgA и IgG, а снижение уровня IgG сохранялось до 5-летнего возраста. У детей всех возрастных групп с СТ отмечалось повышение IgE.

Проведенные исследования позволяют считать, что основной особенностью клеточного звена иммунной системы у детей с СТ является снижение показателей Т-лимфоцитов, что и способствует частым интеркуррентным инфекциями и аллергическим проявлениям (у 83% детей преимущественно пищевая аллергия). Известно, что снижение клеточного иммунитета обусловлено нарушением продукции биологически активных гормоноподобных веществ, продуцируемых ВЖ. Подтверждением этому служит достоверное снижение сывороточной тимической активности (СТА) у детей с СТ различного возраста. Низкие показатели секреторной функции ВЖ по данным СТА сочетаются с низкими показателями Т-лимфоцитов.

Следующим подтверждением этого положения явилось изучение действия *тактивина* на показатели Т-звена иммунной системы и секреторную функцию ВЖ у 170 детей. Известно, что тактивин — это препарат, полученный из тимуса телят, обладающий высокой иммунотерапевти-

ческой активностью [5–6]. Тактивин нормализует количественные и функциональные показатели Т-клеточного звена иммунитета, стимулирует продукцию медиаторов клеточного звена иммунитета, в том числе  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, восстанавливает активность киллеров и нормализует ряд других показателей.

Тактивин вводили подкожно по 2 мкг/кг массы тела 1 раз в день (после 16.00) в течение 5 дней, 6-ю инъекцию делали через неделю после 5-й. Через 1–2 дня после последней инъекции тактивина проводили обследование. Тактивин способствовал достоверному увеличению относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8). Под влиянием тактивина происходило достоверное повышение уровня СТА до минимальной границы нормы только после повторных курсов (2–3 раза в год у ЧБД). В клиническом плане у всех детей отмечена положительная динамика: дети стали реже болеть ОРВИ, менее выражены были катаральные явления во время заболевания и быстрее проходил кашель, не было затяжного и осложненного течения ОРВИ, дети становились более активными [7–8].

Полученные данные не только подтверждают значение недостаточности секреторной функции ВЖ в механизме угнетения Т-клеточного звена иммунитета, но и свидетельствуют о выраженной тимической недостаточности, сопровождающейся длительным снижением в крови биологически активных полипептидов тимуса (по оценке СТА), регулирующих дифференцировку и созревание клеток иммунокомпетентной системы. Тактивин позволил контролировать состояние Т-звена иммунной системы и оказал влияние, направленное на предупреждение частых интеркуррентных инфекций, особенно при повторных курсах его применения.

Одним из факторов, влияющих на длительность сохранения иммунологических нарушений у детей с СТ (до возраста 3–5 лет, а у отдельных детей — до 7 лет), является перенесенное перинатальное поражение ЦНС. Мы считаем, что сочетание СТ с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС усугубляет задержку становления иммунной регуляции в постнатальном периоде [4]. Поэтому этим детям, наряду с повторными курсами тактивина, проводилось активное оздоровительное лечение совместно с невропатологом.

Помимо обоснованной иммунокоррекции, важным оздоровительным мероприятием для этих детей явилась разработка рекомендаций по проведению *профилактических прививок* [9]. При ретроспективном анализе клинического течения поствакцинального периода у 82 детей с СТ, привитых АКДС вакциной и АДС-м анатоксином, до

выявления у них увеличенной ВЖ необычных реакций и поствакцинальных осложнений не отмечалось. Данные о частоте общих и местных реакций на введение АКДС и АДС-м препаратов не выходили за пределы, предусмотренные инструкцией при проведении прививок здоровым детям. Это позволило нам поставить вопрос о вакцинации детей с СТ.

Клиническое наблюдение в динамике *вакцинального процесса* за привитыми нами АДС-м анатоксином детьми с увеличением ВЖ I степени выявило единичные случаи (1,3%) общих средних и сильных реакций, а слабые температурные реакции зарегистрированы в 3,9% случаев. У подавляющего числа детей вакцинальный период протекал бессимптомно. Это указывает на то, что данные препараты (АКДС вакцина и АДС-м анатоксин) с успехом могут быть применены у детей с СТ.

При изучении вакцинального процесса у детей с СТ (увеличение ВЖ I—II степени), привитых против кори, было установлено, что в 88,8% случаев вакцинальный период протекал бессимптомно, в 11,2% случаев наблюдали общие легкие и средние реакции.

Если после завершения курса вакцинации, в том числе и ревакцинации, АКДС и АДС-м препаратами и до момента исследования проходил срок не более 3 лет, у всех детей имелся защитный титр антител (АТ) против дифтерии (0,03 МЕ/мл) и столбняка (0,01 МЕ/мл). При этом в 82,6% случаев противодифтерийные АТ и в 66,6% случаев противостолбнячные АТ значительно превышали норму (1,0 МЕ/мл).

Серологические исследования, проведенные в сроки от одного месяца до 6 лет после вакцинации детей с СТ против кори показали, что только у одного ребенка, перенесшего ОРВИ в поствакцинальном периоде, АТ не сохранились в защитном титре (1:4), а у 34,4% этих детей АТ выявлены в более высоких титрах (1:16—1:32). Из 4 детей, вакцинированных задолго до исследования (10—14 лет тому назад), у 2 не удалось выявить противокоревых АТ, и 2 детей имели титр противокоревых АТ 1:8—1:16.

Изучение клинического течения поствакцинального периода и состояния поствакцинального иммунитета у детей с СТ позволили разработать и усовершенствовать тактику их вакцинации с учетом степени увеличения ВЖ и имеющихся сопутствующих состояний (аллергическая отягощенность, перенесенное постгипоксическое поражение ЦНС).

Дети с увеличением ВЖ I—II степени могут быть привиты против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, кори, эпидемического паротита и гепатита В без особого риска развития поствакцинальных осложнений при условии их клинического здоровья. Для этой группы детей остаются практически те же показания и противопоказания, что и для детей общей популяции. Однако вакцинацию детей с СТ следует проводить на фоне гипоаллергенной диеты и приема витаминов (особенно витамина В<sub>6</sub>), а также гипосенсибилизирующей терапии (в течение 5 дней — за 2 дня до прививки, в день прививки и 2 дня после прививки при увеличении ВЖ I степени и до 7 дней после прививки при увеличении ВЖ II степени). Дети с увеличением ВЖ III степени (т.е. с тимомегалией) при наличии благоприятной эпидемиологической обстановки подлежат временному медицинскому отводу от профилактических прививок (кроме полиомиелита), так как у всех этих детей имело место перинатальное поражение ЦНС. Вакцинацию этим детям следует рекомендовать только после проведения курса лечения, назначенного совместно с невропатологом.

При подготовке к предстоящей вакцинации детям с увеличением ВЖ II—III степени, а также ЧБД с увеличением ВЖ I степени мы применяем также тактивин подкожно в дозе 2—3 мг/кг массы тела 5—7 инъекций. После курса иммунокоррекции желательнее провести УЗИ ВЖ. По нашим данным, степень увеличения ВЖ уменьшалась, таким образом перед вакцинацией не было ни одного ребенка с увеличением ВЖ III степени.

Данная тактика ведения детей с СТ способствовала проведению эффективной иммунизации и снижению частоты инфекционных заболеваний, особенно ОРВИ, в поствакцинальном периоде.

Анализ *гормональных исследований* [2] у детей с СТ выявил дисфункцию в центральном и периферическом звеньях эндокринного аппарата во всех возрастных группах, особенно у детей до 3 лет. У этих детей выявлено достоверное увеличение уровня СТГ, а у детей старше 3 лет прослеживается лишь тенденция к его повышению. Отмечено также повышение уровня АКТГ, ТТГ и СТГ у детей до 3 лет с перинатальным постгипоксическим поражением ЦНС, а у ЧБД этого возраста выявлено снижение кортизола, Т<sub>3</sub> и кальцитонина. Указанные факторы, по-видимому, усугубляют задержку становления нейроэндокринной регуляции у детей раннего возраста.

У детей от 3 до 6 лет отмечена тенденция к уменьшению ТТГ и Т<sub>4</sub> к нарастанию частоты гипопункции щитовидной железы у детей старше 6 лет (снижение Т<sub>4</sub> и повышение ТТГ) при нормальных показателях кальцитонина. Выявленная дисфункция щитовидной железы у детей с СТ с тенденцией к нарастанию частоты гипопункции с возрастом может способствовать развитию патологии щитовидной железы, особенно в пубертатном периоде, требующем повышенной гормональной активности, что следует учитывать при диспансеризации этих детей.

Изучение гипофизарно-глюкокортикоидной активности при СТ выявило тенденцию к снижению АКТГ и кортизола у детей до 6-летнего возраста и достоверное снижение этих показателей у детей старшего возраста. Только у 10% детей каждой возрастной группы уровень кортизола не отличался от контрольных значений, а у 90% детей выявлена дисфункция в системе АКТГ — кортизол. При этом у детей до 6 лет прослеживалась адекватная регуляция коры надпочечников со стороны аденогипофиза, а у детей старше 6 лет отмечены нарушения в регуляции этой системы, о чем свидетельствует прямая корреляционная зависимость между уровнем АКТГ и кортизола.

Выявленные функциональные изменения гормонального гомеостаза у детей с СТ в периоде клинического благополучия могут явиться основой нарушения адаптационных возможностей при стрессовых ситуациях, требующих мобилизации гормональных механизмов адаптации. Это свидетельствует о необходимости дифференцированного диспансерного наблюдения за детьми с СТ.

Нередко дети с СТ нуждаются в оперативном лечении, в частности по поводу ЛОР-патологии и различных аномалий развития. Для изучения динамики содержания гормонов был выбран минимальный *операционный стресс* — аденотомия, которая часто показана детям с СТ.

Полученные результаты исследования динамики уровня АКТГ и кортизола у детей с СТ и детей контрольной группы в возрасте от 3 до 6 лет до и после аденотомии (через 1 ч, 18 ч и через 1 месяц) позволили нам разработать и применить профилактическую коррекцию гормональных нарушений у детей с СТ при проведении им аденотомии.

Исследования показали, что однократное внутримышечное введение 25 мг гидрокортизона ацетата детям с СТ за 30 мин до аденотомии приближало ответную реакцию организма на операционный стресс к физиологической. Уже через 18 ч после операции уровень кортизола и АКТГ возвращался к исходным значениям (до операции), при этом уровень АКТГ был даже ниже исходного. У 8 детей с СТ, не получавших гидрокортизон перед операцией, лишь через месяц после аденотомии показатели кортизола и АКТГ не отличались от исходного уровня. Разработанный нами метод является физиологически адекватным, поскольку предупреждает выброс АКТГ и последующее его воздействие на кору надпочечников, адаптационные возможности которой снижены. Данный метод способствует профилактике возможной недостаточности глюкокортикоидной функции коры надпочечников при операционном стрессе у детей с СТ. Подтверждением целесообразности подобной тактики ведения этих детей является отсутствие каких-либо осложнений после аденотомии у детей с СТ в течение многих лет (с 1985 г.).

Не вызывает сомнения, что в предоперационном периоде дети с СТ нуждаются в коррекции дефицита глюкокортикоидных гормонов. Однако необходимо уточнить расчет дозы и длительность приема гормональных препаратов до и после оперативного вмешательства. Наши исследования свидетельствуют, что дети с СТ не нуждаются в больших дозах глюкокортикоидов и длительном их применении. Возможно назначение небольших доз глюкокор-

тикоидов перед операцией, а также в ближайшие 1—2 дня после нее (максимум до 3 дней). Детям с СТ достаточно профилактической коррекции надпочечниковой недостаточности физиологическими дозами глюкокортикоидов только на время острого стресса. Подтверждением этому является отсутствие каких-либо осложнений у 311 детей с СТ, которым были проведены различные операции под наркозом (длительность 1—4 ч). Однако необходимо определение гормонов до и после операции для подтверждения высказанного предположения.

В план предоперационной подготовки включали витаминотерапию (аскорбиновая кислота, витамин В<sub>6</sub> не менее 7—10 дней), а также проводили курс иммунокоррекции тактивиним (5 инъекций) при снижении СТА. Перед операцией необходимо определение кортизола и АКТГ в крови.

Дети с СТ, подвергающиеся оперативным вмешательствам, нуждаются в тщательном клиническом наблюдении с обязательным контролем АД до и после операции.

Результаты проведенных комплексных исследований и клинический опыт свидетельствуют о необходимости диспансерного наблюдения детей с СТ, используя целенаправленные методы их оздоровления: иммунокоррекция; профилактическая вакцинация; консультации специалистов по показаниям; предоперационная подготовка при экстренных и плановых операциях и тщательное клиническое наблюдение после операционного стресса.

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 6/2005, приложение № 15.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Арион В.Я. и др. //Эндокринные заболевания у детей и актуальные вопросы клинической педиатрии. — Вып. 6.— М., 1999. — С. 18—19.
2. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Михеева И.Г. //Вестник РГМУ. — 2000. — № 4(14). — С. 17—20.
3. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Арион В.Я., Шишацкая С.Н. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 3. С. 59—60.
4. Ваганов П.Д. //Фармакотерапия. Избранные лекции для практикующих врачей. — М., 2002. — С. 232—249.
5. Арион В.Я. Иммунологически активные факторы тимуса. — Сер. — Иммунология. — М., 1981. — С.10—50.
6. Арион В.Я., Зимина И.В., Лопухин Ю.М. //Russian Journal of Immunology. — 1997. — Vol. 2; № 3—4; — P. 150—166.
7. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Арион В.Я., Шишацкая С.Н. //Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей — 2-е изд. — М., 2001. — С. 105—109.
8. Ваганов П.Д., Арион В.Я., Шишацкая С.Н. и др. //2-й Конгресс педиатров-инфекционистов. — М., 2003 С. — 24.
9. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Шишацкая С.Н. //Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. — М., 2002. — 3-е изд. — С. 40—41.