

Е.М. Толстова, О.В. Зайцева

## ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ ТИМУСА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, РФ



Тимус является ключевым органом иммунной системы, ответственным на протяжении всей жизни за процессы толерантности, иммунной реактивности, продукцию иммунокомпетентных Т-клеток. Кроме того, представления о роли тимуса в настоящее время расширились, и сегодня он рассматривается как орган интеграции иммунной и эндокринной систем. Дисфункция тимуса приводит к серьезным нарушениям защитных механизмов организма, с другой стороны, гиперактивация может запустить аутоиммунные и пролиферативные процессы. Адекватное функционирование тимуса в детском возрасте обеспечивает развитие иммунной системы, способной к борьбе с инфекциями. Размеры тимуса значительно варьируют в течение жизни и, несмотря на стремительное развитие технологий визуализации и понимания физиологии развития тимуса, до настоящего времени неправильная интерпретация его состояния ведет к неоправданным открытым биопсиям и тимэктомиям. Составляя этот обзор, мы попытались суммировать современные данные о физиологии и патологических состояниях вилочковой железы, акцентируя внимание на гиперплазии органа. Эта информация будет полезна педиатрам-практикам.

**Ключевые слова:** тимус, вилочковая железа, гиперплазия тимуса, тимомегалия, дисфункция тимуса, детский возраст.

**Цит.:** Е.М. Толстова, О.В. Зайцева. Физиология и патология тимуса в детском возрасте. *Педиатрия*. 2018; 97 (6): 166–172.

Е.М. Tolstova, O.V. Zaitseva

## THYMUS PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY IN CHILDHOOD

Pediatrics Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Thymus is the key organ of the immune system, responsible throughout life for the processes of tolerance, immune reactivity, the production of immunocompetent T cells. In addition, the understanding of the thymus role has now expanded, and today it is regarded as the organ of immune and endocrine systems integration. Thymus dysfunction leads to serious disorders on the body's defense mechanisms, on the other hand, hyperactivation can trigger autoimmune and proliferative processes. Adequate functioning of the thymus in childhood provides the development of an immune system capable of resisting infections. The thymus size varies significantly throughout life, and despite the rapid development of visualization techniques and understanding of thymus development physiology, to date, an incorrect interpretation of its condition leads to unjustified open biopsies and thymectomies. In this review, authors summarize current data on the physiology and pathological conditions of the thymus gland, emphasizing its hyperplasia. This information will be useful for practicing pediatricians.

**Keywords:** thymus, thymus gland, thymus hyperplasia, thymomegaly, thymus dysfunction, childhood.

**Quote:** E.M. Tolstova, O.V. Zaitseva. *Thymus physiology and pathology in childhood. Peditria*. 2018; 97 (6): 166–172.

### Контактная информация:

Толстова Евгения Михайловна – к.м.н., асс. каф. педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Тел.: (495) 609-67-00, E-mail: tepec@yandex.ru

Статья поступила 7.09.17, принята к печати 6.06.18 .

### Contact Information:

Tolstova Evgenia Mikhailovna – Ph.D., assistant of the Pediatrics Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Address: Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20/1

Tel.: (495) 609-67-00, E-mail: tepec@yandex.ru

Received on Sep. 7, 2017, submitted for publication on Jun. 6, 2018

Тимус известен с древнейших времен. Его название происходит от греческого «thymos» (Θυμός – душа, желание, жизнь). Благодаря древним грекам на протяжении веков люди были уверены, что здесь располагается душа человека. Термин вилочковая железа (ВЖ) появился благодаря сходству формы тимуса с двузубой вилкой. Впервые характерное для тимуса изменение размеров с возрастом было отмечено Галеном (129–200). Научное описание тимуса впервые проведено итальянским анатомом Giacomoda Capri (1470–1550). Швейцарский врач Felix Platter в 1614 г. обратил внимание на гипертрофию тимуса у ребенка, погибшего в раннем возрасте, после чего увеличение тимуса в детском возрасте стали считать патологическим. В течение долгого времени состояние тимуса считалось причинно-значимым фактором обструкции верхних дыхательных путей. Были введены такие понятия, как «тимическая астма» и «тимико-лимфатический статус». Органу присваивалась роль регулятора функции дыхания у новорожденных [1]. Вплоть до XX века гипертрофию тимуса строго ассоциировали с синдромом внезапной детской смерти. Этому способствовало также выявление тимуса большого размера у детей, погибших во время операций. До середины XX века детей с дыхательной недостаточностью и гиперплазией тимуса часто подвергали тимэктомии. Также применялась лучевая терапия с целью сокращения размеров органа, нередко приводившая к развитию аденокарциномы щитовидной железы [2].

**Анатомия.** Для понимания возможных особенностей расположения тимуса приведем краткий экскурс в эмбриологию этого органа. Зачатки тимуса появляются на 6-й неделе гестации из 3-й и 4-й пар жаберных дуг с двух сторон и содержат элементы всех трех зародышевых листков, затем они удлиняются и к концу 8-й недели мигрируют в переднее средостение, где соединяются нижними полюсами. Лимфоидные элементы мигрируют в орган на 10-й неделе гестации из печени и костного мозга. В дальнейшем происходит дифференцировка кортикального и мозгового вещества [3].

В связи с миграцией тимуса в процессе развития по ходу опущения его нередко образуется эктопическая ткань органа. Она может локализоваться вблизи верхней полой вены, брахиоцефальных сосудов, аорты, реже – в заднем средостении или дерме. При атипичных вариантах расположения возможна дифференцировка шейного компонента и компонента средостения. Так, по данным А. Jaretzki и соавт., у 50 пациентов с миастенией гравис при проведении тимэктомии обнаружено, что у 16% тимус располагался выше классических границ в области шеи и у 98% выходил за пределы средостения. Нередко аномальное расположение тимуса приводит к диагностическим ошибкам, при этом ткань тимуса принимают за новообразования [4]. После подтверждения диагноза рекомендо-

вано хирургическое лечение. Однако следует помнить о необходимости подтверждения наличия ткани тимуса в средостении во избежание иммунодефицитных состояний.

Как ни один другой орган, тимус изменяет свои размеры и структуру с возрастом. Это уникальное свойство ВЖ зачастую приводит к трудностям дифференцировки нормального и патологически измененного тимуса. Известно, что вес ВЖ достигает максимума (30–40 г) в раннем возрасте. В пубертатном периоде начинается возрастная инволюция тимуса с постепенным уменьшением размера и веса железы. При этом происходят атрофия эпителиального компонента и замещение его белой жировой тканью [5]. В конечном итоге мелкие лимфоциты оказываются распределены среди жировых клеток. В связи с этим размер и объем железы не являются объективным критерием ее функционального состояния, так как размеры органа могут оставаться достаточно большими за счет стромальных элементов.

Гистологически корковый слой состоит в основном из лимфоцитов (timoцитов) с небольшим числом эпителиальных и мезенхимных клеток, тогда как мозговое вещество преимущественно представлено эпителиальными клетками и в меньшей степени лимфоцитами. Эпителиальные клетки составляют основу тимуса и являются функционально необходимыми для созревания Т-лимфоцитов («клетки-няньки» – «nurse cells»). Исключительно в мозговом веществе локализуются тельца Гассалья – круглые, ороговевшие формации со зрелыми эпителиальными клетками. Тимус также содержит макрофаги и миоидные клетки. Считается, что миоидные клетки могут быть вовлечены в патологический процесс при миастении.

**Функции тимуса.** Тимус – один из центральных органов иммунной системы. Из-за большого количества апоптотических лимфоцитов первоначально ему предписывалась функция «кладбища» лимфоцитов. Роль тимуса в иммунной системе была продемонстрирована лишь в 1961 г. Жаком Миллером. Он показал, что в тимусе Т-клетки-прекурсоры, мигрировавшие из костного мозга, подвергаются селекции и созреванию с последующей миграцией в Т-клеточно-зависимые области периферических органов лимфоидной системы – селезенки, лимфатических узлов, Пейеровых бляшек и небных миндалин [6]. Процесс дифференциации включает экспрессию различных мембранных маркеров и реорганизацию Т-клеточных рецепторов. Следует отметить, что, хотя активность пролиферации и дифференцировки тимоцитов снижается с возрастом, ВЖ в течение всей жизни обеспечивает созревание и миграцию Т-лимфоцитов к периферическим органам иммунной системы [7]. Различные индуктивные, гормональные и пролиферативные сигналы от эпителиальных клеток способствуют созреванию тимоцитов.

В процессе созревания взаимодействие Т-клеток и эпителиоцитов происходит посредством антигенов главного комплекса гистосовместимости. Интра тимическое созревание  $\alpha\beta$ -Т-клеток основывается на функциональном балансе позитивной и негативной селекции. Для обеспечения эффективного иммунного ответа, помимо образования функционально разнообразных клонов Т-клеток, необходим механизм ограничения активации случайно генерируемых аутореактивных Т-клеток. Эта функция тимуса важна на протяжении всей жизни человека и обеспечивается различными эпителиальными клетками [8]. Кортикальные тимические эпителиальные клетки (сТЭС) отвечают за позитивную селекцию. Напротив, медуллярные эпителиальные клетки тимуса (mТЭС) ответственны за внутриорганный толерантность к Т-клеткам и негативную селекцию аутоагрессивных клонов, а также созревание регуляторных Т-клеток. Нарушение вышеописанных механизмов может привести к аутоиммунным заболеваниям. Так, аутоиммунная болезнь человека (АРЕСЕД) связана с aberrантным развитием и нарушением функции медуллярного тимуса в виде дефекта зрелых mТЭС и мутаций в аутоиммунном регуляторе (Aire) [9].

О роли тимуса в поддержании гомеостаза организма, помимо иммунной функции, стало известно после получения популяции тимэктомизированных подопытных мышей. Помимо иммунодефицита, они характеризовались полным отсутствием оволосения, значительным уменьшением массы и длины тела, гипотрофическими изменениями в органах и тканях, нарушением строения костей скелета. Следует отметить, что удаление тимуса у взрослых мышей не приводит к формированию иммунодефицита, а ассоциируется лишь со снижением популяции лимфоцитов в крови, лимфой грудного протока, лимфатических узлов и селезенки [10]. На основании этих данных впервые предположили, что в раннем возрасте тимус необходим для полного и нормального развития некоторых иммунологических реакций. Тимус у взрослых, по-видимому, необходим для коррекции специфических иммунологических дефектов.

Перекрестные взаимодействия между нейроэндокринной и иммунной системами в настоящее время активно изучаются. В этих системах используются гомологичные лиганды и рецепторы для установления физиологических интра- и интерсистемных взаимодействий, обеспечивающих поддержание гомеостаза. Физиологические реакции тимуса, как части единой нейроэндокринноиммунной системы, модулируются путем воздействия стероидных и полипептидных гормонов в различных биологических циклах. Эти эффекты реализуются посредством рецепторов к гормонам, идентифицированных на клетках тимуса. На сегодняшний день очевидны множественные взаимодействия между железами внутренней секреции и тимусом, однако полно-

стью физиологическое значение этих связей не раскрыто. Так, щитовидная железа и гипофиз стимулируют секрецию тимулина. Напротив, надпочечники и половые железы находятся в антагонизме с тимусом. Предполагается связь снижения тимической секреции и уровня половых гормонов, которые начинают поступать в кровотоки в период полового созревания [11].

Тимус продуцирует ряд нейроэндокринно-иммунных сигнальных молекул, к которым относят собственно гормоны тимуса, биогенные амины и пептидные гормоны APUD-клеток, лимфоцитов и клеток микроокружения. Также в тимусе синтезируются различные лимфокины, нейропептиды (нейротензин, субстанция Р, ВИП, холецистокинин, соматостатин, окситоцин, вазопрессин, нейротензины, метэнкефалин, АКТГ, предсердный натрийуретический пептид). Цитокины и тимические гормоны действуют аутокринным и паракринным путем, влияя на дифференцировку Т-лимфоцитов и гемопоэтические клетки. К основным гормонам тимуса относятся тимозин, тимопоэтин и тимулин. Тимопоэтин в первую очередь контролирует дифференцировку Т-лимфоцитов. Он также усиливает экспрессию проопиомеланокортина, секрецию продуктов его процессинга – АКТГ,  $\beta$ -эндорфина и  $\beta$ -липотропина, а также СТГ и кортизола. Тимозин непосредственно воздействует на клетки, обладающие иммунной реактивностью. Механизм действия тимозина основан на стимуляции лимфопоэза. Факт отсутствия иммунной реактивности лимфоцитов непосредственно в тимусе может быть объяснен тем, что клетки покидают тимус до стадии полного созревания. Функционально полноценными клетки становятся вне органа также под воздействием тимозина [12]. В экспериментах при введении в желудочки мозга тимозин усиливает выработку гипоталамических релизинг-факторов. На синаптических мембранах нейронов обнаружены рецепторы  $\alpha_1$ -тимозина [13]. Тимулин усиливает выработку СТГ и пролактина. In vitro он усиливает секрецию прогестерона и эстрадиола гранулезными клетками, проявляя активность гонадотропин-релизинг фактора.

**Иволюция тимуса. Возрастная (физиологическая) инволюция.** Тимус подвергается возрастной инволюции. Сроки этого процесса индивидуальны и в некоторой степени зависят от уровня половых гормонов, секретируемых в кровь во время периода полового созревания.

Развитие тимуса происходит на 6–16-й неделях беременности, в перинатальном периоде орган достигает функциональной зрелости. Размеры железы достигают максимума (30–40 г) в раннем возрасте, затем происходит постепенное замещение функционально активной ткани тимуса белой жировой тканью, наиболее активно протекающее в пубертате. Размеры тимуса у взрослых значительно меньше по сравнению с детьми, тогда как количество нефункционирующей ткани намного выше. Кроме того,

тимус теряет организационную архитектуру. Поэтому степень возрастной инволюции нельзя определить на основании массы или относительной плотности тимуса, которые могут сохраниться за счет жировой и соединительной ткани, а атрофические процессы при этом затрагивают только специфическую паренхиму железы.

Существует несколько возможных объяснений возрастной инволюции органа, таких как дефицит Т-клеток-предшественников, мигрирующих из костного мозга, влияние циркулирующих гормонов и цитокинов. Однако ни одна из теорий точно не объясняет, почему функция тимуса уменьшается с возрастом. Недифференцированные Т-клетки также необходимы во взрослой жизни – они остаются в коммуникации и взаимозависимы с эпителиальными клетками тимуса во все периоды жизни человека. Однако известно о качественном снижении производства клеток-прекурсоров с возрастом [2]. Нехватка наивных Т-клеток ассоциирована с опасностью тяжелого течения инфекций у пожилых.

Содержание гормонов тимуса в циркуляции изменяется с возрастом. Максимальный уровень выработки гормонов тимуса наблюдается в раннем возрасте – до начала полового созревания. Затем секреторная активность клеток тимуса и концентрация гормонов в сыворотке крови постепенно снижаются. Это снижение также играет роль в возрастном влиянии тимуса на иммунную систему.

В экспериментах на биологических моделях показано, что кастрация мышей-самцов приводит к снижению уровня половых гормонов и ингибированию возрастной инволюции тимуса. Кроме того, введение андрогенов и эстрогенов некастрированным мышам приводит к снижению тимопоэза. Однако снижение уровня андрогенов с возрастом у людей не вызывает обратной активации тимуса. Таким образом, половые гормоны влияют на процесс инволюции тимуса, но не являются единственным фактором, ответственным за это явление.

Некоторые ученые полагают, что способность формировать антигенспецифический иммунный ответ снижается с возрастом, что объясняет более высокую частоту аутоиммунных заболеваний у взрослых.

**Акцидентальная инволюция тимуса.** Тимус чувствителен к любому виду стресса – инфекциям, новообразованиям, хирургическим вмешательствам, химиотерапии, ожогам. Реакция тимуса на стресс универсальна и проявляется быстрым уменьшением его размеров (до 40% от первоначальной массы) с последующим восстановлением или увеличением (более 50%, «rebound hyperplasia»). Тимус сохраняет потенциальную способность к обратному росту в любое время и в любом возрасте, несмотря на физиологическую возрастную инволюцию. Например, Choyske et al. показали, что среди 29 пациентов после химиотерапии «rebound hyperplasia»,

определявшаяся при увеличении первоначального размера органа более чем на 50%, через несколько месяцев отмечалась у 25% обследованных (от 3 до 8 месяцев; в среднем 4,2 месяца) после химиотерапии [14].

**Нозологии, ассоциированные с патологией тимуса.** В МКБ 10 стойкая гиперплазия тимуса кодируется шифром E32.0 в рубрике заболеваний ВЖ. Состояния, связанные с гипоплазией, классифицируются в разделе иммунодефицитов. Отдельно выделена миастения гравис.

Следует отметить, что термин *тимомегалия* (ТМ) был предложен в 1970 г. проф. Т.Е. Ивановской для обозначения увеличенной ВЖ без нарушения ее функции [15]. Этот термин стал широко использоваться как морфологами, так и клиницистами в России. Под ТМ понимают увеличение объема и массы тимуса выше предельных возрастных значений с сохранением нормальной гистоархитектоники органа. В иностранной литературе термин ТМ не встречается.

**Гипоплазия тимуса** в детском возрасте строго ассоциирована с иммунодефицитными состояниями (ИДС). Ряд наследственных синдромов с гипоплазией тимуса ассоциирован с патологией нервной, эндокринной систем, развитием мезенхимальных злокачественных опухолей. В одних случаях (лимфоцитоз Гланзмана и Риникера, атаксия-телеангиэктазия Луи-Бар) возникает дефект клеточного и гуморального иммунитета, при других (синдром Незелофа, синдром ДиДжорджи) – дефект только клеточного иммунитета. Дети становятся иммунобеззащитными, часто болеют инфекционными заболеваниями, особенно пневмонией, вплоть до развития сепсиса. Реже гипоплазия тимуса встречается при синдроме Дауна.

Гипоплазия тимуса может быть диагностирована внутриутробно при УЗИ и наиболее часто встречается при синдроме ДиДжорджи. В этом случае аплазия/гипоплазия тимуса практически всегда ассоциирована с врожденными аномалиями развития сердца (дефекты аорты, тетрада Фалло), обусловленными микроделецией 22q11 и агенезией/дисгенезией параситовидных желез. Так как оценка тимуса не входит в стандарт обследования плода, необходимо подчеркнуть необходимость проведения измерения размеров ВЖ при выявлении конотрункальных аномалий. Выделяют парциальный и полный синдром ДиДжорджи. Атимия встречается при полном варианте. В патологический процесс при данном синдроме вовлекаются органы, формирующиеся из 3-й и 4-й пар жаберных дуг. В такой тесной онтогенетической связи находятся тимус, параситовидные железы и сердце. Наиболее часто поражение сердца в виде коарктации аорты или общего артериального ствола, однако пороки развития сердечно-сосудистой системы могут и отсутствовать. Кроме того, полный синдром ДиДжорджи сопровождается задержкой психомоторного и речевого развития, гастроэзофагеальным рефлюксом, аспирацион-

ным синдромом, аномалиями развития ребер или позвоночника, лица, нарушениями зрения и слуха, параличом VII лицевого нерва, незаращением твердого нёба [16].

Начиная с 1970-х годов предпринимались попытки синтезировать гормоны тимуса в качестве первой линии терапии таких состояний. Однако до настоящего времени продолжают исследования эффективности и безопасности этих препаратов.

С 1960-х годов проводятся попытки проведения трансплантации тимуса у пациентов с атимией. В последнее время 5-летняя выживаемость после трансплантации составляет порядка 70%. У реципиентов трансплантата нормализуется клеточный иммунный ответ [17]. Донорами ткани тимуса являются кардиохирургические пациенты детского возраста, так как ткань тимуса удаляется при оперативных вмешательствах [18].

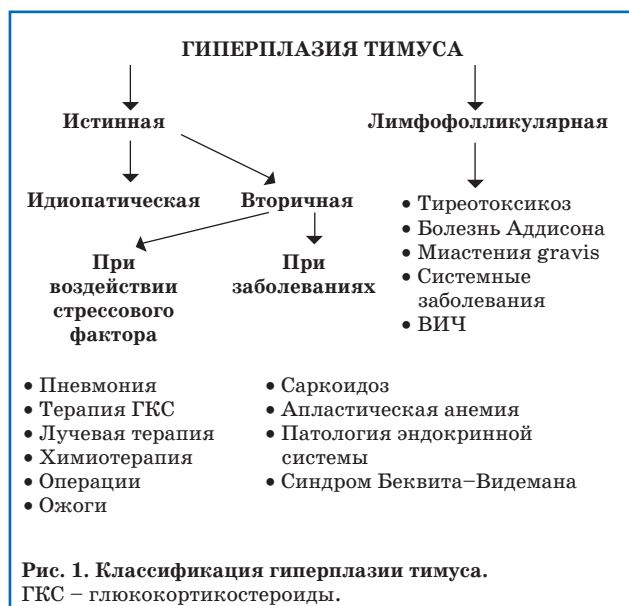
Активно изучается направление клеточной терапии. Перспективным может быть получение прогениторных медуллярных эпителиальных клеток тимуса с целью коррекции механизмов толерантности [19]. В мире проводятся попытки регенерации тимуса. Считают, что подобный механизм мог бы быть востребован у пациентов с гипофункцией железы. Производятся попытки создать тимус из недифференцированных фибробластов с последующей трансформацией в тимоциты. Доказано, что прогениторные Т-клетки постнатального тимуса способны дифференцироваться как до корковых, так и медуллярных клеток [20].

**Гиперплазия тимуса.** Под гиперплазией тимуса понимают увеличение объема железы за счет образования новых клеточных элементов. Классификация гиперплазии тимуса представлена на рис. 1.

Выделяют истинную гиперплазию и лимфофоликулярную гиперплазию.

**Истинная гиперплазия тимуса.** Это увеличение размера и массы органа при нормальной его структуре. Истинная идиопатическая гиперплазия, проявляющаяся клинически, – крайне редкое состояние, встречающееся в основном у детей и молодых мужчин. В этом случае отсутствуют какие-либо иммунные заболевания. В литературе описано порядка 50 клинических случаев истинной идиопатической гиперплазии тимуса, проявляющейся клинически за счет нарушения функции близлежащих органов и требующей хирургического вмешательства [21].

Интересно клиническое описание Koray Aydoğdu et al. двух родных сестер 4 и 6 лет, госпитализированных в связи с фебрильной лихорадкой, кашлем и признаками дыхательной недостаточности. В первом случае на основании клинических и рентгенологических данных у старшей девочки диагностирована левосторонняя пневмония, однако на фоне лечения состояние не улучшалось. При КТ-исследовании было выявлено массивное образование передне-



го средостения. Проведено оперативное вмешательство, удален гиперплазированный тимус, что было подтверждено гистологически. Через несколько лет подобная ситуация повторилась у младшей сестры с еще более выраженной гиперплазией ВЖ. Постоперационный период протекал без осложнений в обоих случаях. Следует подчеркнуть, что тимэктомия у детей этого возраста не приводит к развитию ИДС [22].

Однако наиболее часто в клинической практике педиатр встречается с истинной идиопатической гиперплазией тимуса без клинических проявлений или вторичной гиперплазией.

Идиопатическая гиперплазия тимуса у детей в настоящее время рассматривается в рамках физиологических характеристик органа. В отечественной педиатрии состояние, ассоциированное с увеличением ВЖ, называют лимфатико-гипопластическим диатезом. Согласно проведенным исследованиям (Л.Г. Кузьменко и соавт.), такие дети более подвержены острым респираторным заболеваниям [23].

Вторичная гиперплазия тимуса рассматривается как феномен рикошета после перенесенных инфекционных заболеваний, проведения химиотерапии, стероидной терапии, термических ожогов (акцидентальная инволюция с последующей возвратной «rebound» гиперплазией). Так, экспериментально показано, что увеличение тимуса после химиотерапии по сравнению с исходным уровнем у взрослых ассоциировано с более быстрым восстановлением Т-рецепторных эксцизионных колец (Т-cell receptor excision circles – sjTREC) и CD31+ лимфоцитов в периферической крови, недавно эмигрировавших из тимуса по сравнению с пациентами того же возраста, пола, диагноза, стадии заболевания, функции тимуса на исходном уровне, но без гиперплазии. Это подтверждает способность ВЖ к регенерации в любом возрасте. Гиперплазия может способствовать обновлению тимопоэза и восстановлению периферического пула Т-клеток после химиотерапии [24]. По данным Chih-

Но Chen et al., возвратная гиперплазия тимуса встречается у 67,7% пациентов детского возраста после курса химиотерапии при лимфомах. Авторы предполагают ассоциацию гиперплазии и снижения частоты рецидивов заболевания [25]. В литературе описаны случаи, когда возвратную гиперплазию тимуса после химиотерапии ошибочно принимали за метастатический процесс в средостении и прибегали к хирургическому вмешательству. При тимэктомии обнаруживали нормальную ткань тимуса [4].

На рис. 2 представлено собственное наблюдение. Рентгенограммы у ребенка 4 лет с клинической картиной ОРВИ, острого бронхита выполнены с целью исключения пневмонии. В остром периоде отмечено выраженное увеличение тимуса (рис. 2а), потребовавшее консультации онколога для исключения опухолевого процесса. При повторной рентгенографии через 2 недели увеличение тимуса не определялось (рис. 2б).

Пациенты с выявленным выраженным увеличением тимуса подлежат наблюдению и обследованию для исключения возможных новообразований средостения. Тимомы, лимфомы и другие опухоли могут быть причиной увеличения органа и должны быть включены в дифференциально-диагностический поиск [26]. При истинной гиперплазии тимуса наблюдается диффузное симметричное расширение ВЖ с гладким контуром и нормальными сосудами. Новообразование представляет собой гетерогенную фокальную массу с узловым контуром, участками некроза или кальцификации [27, 28]. Для уточнения диагноза рекомендовано проведение МРТ, КТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [29, 30].

Следует подчеркнуть, что при ряде заболеваний достаточно часто встречается увеличение размеров тимуса, как в форме идиопатической гиперплазии органа, так и в форме тимомы. Так, с тимомой ассоциированы миастения гравис, апластическая анемия, гипогаммаглобулинемия, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит и др. [31].

На рентгенограммах нормальная ткань тимуса по плотности совпадает с мягкими тканями, описаны характерные рентгенологические признаки, которые помогают дифференцировать его от массы средостения, такие как признак паруса, признак волны. Однако рентгенография является двухмерным изображением и поэтому

не может быть объективным критерием размеров ВЖ. Для объективной оценки объема тимуса целесообразно проведение УЗИ только в возрасте до 6 месяцев, так как у более старших детей костные структуры являются помехой для визуализации органа. Наиболее важным показателем при этом является отношение массы тимуса к массе тела, выраженное в процентах. В норме оно более 0,1%, но не превышает 0,4%. При УЗИ тимус характеризуется однородной эхоструктурой с множественными экзогенными очагами или нитями. Эти гиперэхогенные очаги создают картину «звездного неба» и помогают идентифицировать ткань тимуса при атипичных вариантах расположения «веретена» [32].

Вторичная истинная гиперплазия тимуса может сопровождать и другие заболевания, такие как эктопическая продукция АКТГ, саркоидоз и синдром Беквита–Видемана.

При подтверждении истинной гиперплазии тимуса перед оперативным вмешательством показано проведения короткого курса стероидной терапии [2]. При исключении других патологических состояний, но сохраняющейся гиперплазии тимуса более 2 лет необходимо проведение медиатиноскопии с биопсией. При появлении клинических симптомов или кальцификации – хирургическое вмешательство.

Изолированная идиопатическая гиперплазия тимуса без клинических проявлений не является противопоказанием к вакцинации [33].

*Лимфофолликулярная гиперплазия* характеризуется гистологическими изменениями в виде лимфатических фолликулов с герминальными центрами, сходными с таковыми в лимфатических узлах. Размеры тимуса при этом могут не изменяться. Число фолликулов значительно варьирует у разных пациентов и в пределах органа. Таким образом, возможна гиподиагностика при выполнении биопсии только одного участка железы.

Этот вид гиперплазии сопровождает эндокринные заболевания, сочетаясь с гипертиреозом, когда тимические рецепторы к тиреотропину выступают в роли аутоантигенов в патогенезе заболевания, а также хронические диссеминированные инфекции, эндокринопатии, аутоиммунные заболевания [7].

Следует отметить, что истинная гиперплазия тимуса зачастую ошибочно расценивается как лимфофолликулярная гиперплазия, тимома, лимфома, герминогенная опухоль, что требует проведения биопсии.

*Миастения гравис* развивается у  $1/3-1/4$  пациентов с тимомой, а в 10–20% случаев миастении гравис манифестирует тимома. Кроме того, у большинства пациентов с миастенией гравис выявляется лимфофолликулярная гиперплазия тимуса. Механизм, связующий эти состояния, до настоящего времени не изучен. Известно, что миастения гравис – это аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся мышечной слабостью. Антитела к ацетилхолиновым рецеп-

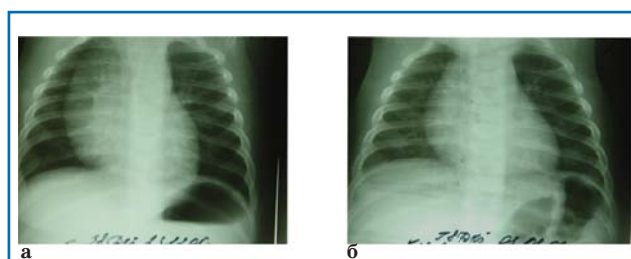


Рис. 2. Динамика данных рентгенологического исследования органов грудной клетки ребенка 4 лет с ОРВИ, острым бронхитом: вторичная гиперплазия тимуса в остром периоде болезни (а) и отсутствие увеличения тимуса через 2 недели (б).

торам нейромышечных соединений продуцируются в тимусе. Зрелые лимфоциты распознают ацетилхолиновые рецепторы на поверхности мембраны как чужеродные и стимулируют выработку антител. В результате происходит нарушение передачи нервных импульсов к мышечным волокнам [34].

### Заключение

Тимус является связующим звеном между иммунной и эндокринной системами и до настоящего времени его физиологическая роль остается окончательно не изученной. Особенности расположения тимуса могут привести к диагно-

стическим ошибкам и неоправданным хирургическим вмешательствам. Увеличение тимуса в раннем возрасте в большинстве случаев является физиологическим. Крайне редко выраженная гиперплазия приводит к нарушению функции органов средостения. Однако при выявлении гиперплазии тимуса необходимо помнить о возможности вторичного процесса на фоне различных заболеваний, а также о новообразованиях.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Tolstova E.M.  0000-0001-8340-3064

Zaitseva O.V.  0000-0003-3426-3426

### Литература

- Jacobs MT, Frush DP, Donnelly LF. The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of the thymus gland and pediatric radiology. *Radiology*. 1999; 210: 11–16.
- Zygmunt Zdrojewicz, Ewelina Pachura, Paulina Pachura. The Thymus: A Forgotten, But Very Important Organ. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2016; 25 (2): 369–375.
- Lele SM, Lele MS, Anderson VM. The thymus in infancy and childhood: embryologic, anatomic, and pathologic considerations. *Chest. Surg. Clin. N. Am*. 2001; 11: 233–253.
- Nasseri F, Eftekhari F. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2010; 30 (2): 413–428.
- Mizuki Nishino, Simon K. Ashiku, Olivier N. Kocher, Robert L. Thurer, Phillip M. Boiselle, Hiroto Hatabu. The Thymus: A Comprehensive Review. *RadioGraphics*. 2006; 26: 335–348.
- Miller JF. Immunological function of the thymus. *Lancet*. 1961; 2: 748–749.
- Hong R. The thymus: finally getting some respect. *Chest. Surg. Clin. N. Am*. 2001; 11: 295–310.
- Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends Immunol*. 2012; 33: 256–263.
- Mathis D, Benoist C. *Aire*. *Annu. Rev. Immunol*. 2009; 27: 287–312.
- Metcalf D, Brit J. *Haematol.*, 6, 324 (1960). Ciba Found. Symp. on Haemopoiesis: Cell Production and its Regulation, Wolstenholme, G.E.W. O'Connor. Churchill, London, 1960: 185.
- Wilson Savino, Mireille Dardenne. Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocrine Reviews*. 2000; 21 (4): 412–443.
- Paltsev MA, Polyakova VO. Morphofunctional and signaling molecules overlap of the pineal gland and thymus: role and significance in aging. *Oncotarget*. 2016; 7 (11): 11972–11983.
- Alves LA, Nihei OK, Fonseca PC, Campos-de-Carvalho AC, Savino W. Gap junction modulation by extracellular signaling molecules: the thymus model. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2000; 33: 457–465.
- Choyke PL, Zeman RK, Gootenberg JE, Greenberg JN, Hoffer F, Frank JA. Thymic atrophy and regrowth in response to chemotherapy: CT evaluation. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1987; 149: 269–272.
- Ивановская Т.Е. Гиперплазия вилочковой железы и *Statusthymico-lymphaticus* у детей грудного возраста. *Педиатрия*. 1970; 1: 23–29.
- Angela BF Fomin, Antonio Carlos Pastorino, Chong Ae Kim, C A Pereira, Magda Carneiro-Sampaio, Cristina Miuki Abe-Jacob. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *Clinics*. 2010; 65 (9): 865–869.
- M. Louise Markert, Blythe H. Devlin. Thymus Transplantation. *Clin. Immunol*. 2010; 135 (2): 236–246.
- M. Louise Markert, Blythe H. Devlin. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood*. 2007; 109 (10): 4539–4547.
- Onder L, Nindl V, Scandella E, Chai Q, Cheng HW, Caviezel-Firner S, Novkovic M, et al. Alternative NF-kappaB signaling regulates mTEC differentiation from podoplanin-expressing precursors in the corticomedullary junction. *Eur. J. Immunol*. 2015; 45: 2218–2231.
- Khan MA, Moez S, Akhtar S. T-regulatory cell-mediated immune tolerance as a potential immunotherapeutic strategy to facilitate graft survival. *Blood Transfus*. 2013; 11: 357–363.
- Hyun-Jung Kim, Sun-Hwa Jang. A case of true thymic hyperplasia in the mediastinum with ectopic thymus in the neck. *Korean. J. Pediatr*. 2006; 49 (9): 996–999.
- Koray Aydoğdu, Kokturk Findik. Diagnosis and Management of True Thymic Hyperplasia; Description with Cases in Two Sisters. *J. Clin. Anal. Med*. 2013; 4 (5): 503–505.
- Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии. *Педиатрия*. 2012; 91 (3): 37–43.
- Кварацхелия А.Г., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2016; 5 (3): 77–83.
- Chih-HoChene, Chih-ChenHsiao, Sheung-FatKo, Shu-HuaHuangShun-ChenHuang, Kai-ShengHsieh, Jiunn-Ming Sheen. Rebound Thymic Hyperplasia after Chemotherapy in Children with Lymphoma. *Pediatrics & Neonatology*. 2017; 58 (2): 151–157.
- Hiroshi OT. The role of the thymus in the pathogenesis of myasthenia gravis. *J. Exp. Med*. 2005; 207: 87–98.
- Mendelson DS. Imaging of the thymus. *Chest. Surg. Clin. N. Am*. 2001; 11: 269–293.
- Jeong YJ, Lee KS, Kim J, Shim YM, Han J, Kwon OJ. Does CT of thymic epithelial tumors enable us to differentiate histologic subtypes and predict prognosis? *AJR Am. J. Roentgenol*. 2004; 183: 283–289.
- Takahashi K, Inaoka T, Murakami N, et al. Characterization of the normal and hyperplastic thymus on chemical-shift MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2003; 180: 1265–1269.
- Ferdinand B, Gupta P, Kramer EL. Spectrum of thymic uptake at 18F-FDG PET. *RadioGraphics*. 2004; 24: 1611–1616.
- Port JL, Ginsberg RJ. Surgery for thymoma. *Chest. Surg. Clin. N. Am*. 2001; 11: 421–437.
- Smita Manchanda, Ashu SBhalla, Manisha Jana, Arun K Gupta. Imaging of the pediatric thymus: Clinicoradiologic approach. *World J. Clin. Pediatr*. 2017; 6 (1): 10–23.
- Крамарь Л.В., Петров В.А. Вакцинация детей «групп риска» и страдающих хроническими заболеваниями. *Лекарственный вестник*. 2004; 27: 72.
- Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Maggi L, Antozzi C, Baggi F, Bernasconi P, Mantegazza R. The thymus in myasthenia gravis: Site of «innate autoimmunity»? *Muscle Nerve*. 2011; 44 (4): 467–484.