

© Кузьменко Л.Г., 2010

Л.Г. Кузьменко

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ В СЕМЬЯХ ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ ВЕЛИЧИНОЙ ТИМУСА

ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

В период 1973–2008 гг. проведено наблюдение за 1265 детьми: 500 – с тимомегалией (верифицированной рентгенологически и/или методом УЗИ) (1-я группа) и 765 – из непреднамеренной выборки московской популяции (у 570 – величина тимуса осталась неизвестной, у 195 – с помощью УЗИ были определены его линейные параметры, на основании которых рассчитывали массу органа) (2-я группа). В зависимости от массы тимуса 2-я группа была разделена на 3 подгруппы: дети с нормальной величиной (89), с массой тимуса меньше нормы (39) и с тимомегалией (57). У родственников первой и второй линии родства всех 1265 детей клинико-генеалогическим методом определяли частоту встречаемости злокачественных новообразований. Установлено, что в семьях детей с измененной массой тимуса эти заболевания встречались достоверно чаще, чем в семьях детей с его нормальной массой. Частота встречаемости онкологических заболеваний у родственников возрастала по мере увеличения возраста детей. Выявлены различия в частоте разных видов злокачественных новообразований у родственников детей 1-й и 2-й групп. Результаты проведенного исследования позволяют предполагать наличие у человека возможности генетической передачи злокачественных новообразований, ассоциирующейся с величиной вилочковой железы.

*Ключевые слова:* тимус, тимомегалия, измененные размеры тимуса, злокачественные новообразования.

---

1265 children were examined in period 1973–2008, including 500 with thymomegalia proved by X-ray or US examination (1<sup>st</sup> group) and 765 children as random sample from Moscow children population (2<sup>nd</sup> group). Thymus size was unknown in 570 children of 2<sup>nd</sup> group; and US examination with determination of thymus linear parameters and calculation of its mass was performed in 195 children of this group. 2<sup>nd</sup> group was divided into 3 subgroups in dependence of thymus mass: normal mass (89 patients), mass less then normal (39) and thymomegalia (57). Frequency of malignancies was determined by clinical and genealogical methods in relatives of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> degree in families of all 1265 children. Examination showed that frequency of these diseases in families of children with abnormal thymus mass was significantly higher than in families of children with normal thymus mass. Frequency of malignancies increased with increase of patient's age. Examination showed differences in frequency of different types of malignancy in relatives of patients in 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups. Results of study permit to suppose possibility of genetic descent of malignancies associated with thymus size.

*Key words:* thymus, thymomegalia, changed thymus size, malignancies.

Выявление ведущей роли тимуса в регуляции иммунитета для отечественных педиатров послужило мощным толчком к исследованию одного из самых загадочных его состояний, известных в литературе как «гиперплазия тимуса», «гипертрофия тимуса», «тимомегалия». Было установлено, что при этом состоянии у детей имеет место по меньшей мере функциональная недостаточность клеточного иммунитета [1–3]. Тем не менее, до

настоящего времени обследование детей с целью верификации у них размеров вилочковой железы практически не проводится, несмотря на то, что с середины 90-х годов XX века в медицинскую практику внедрен малоинвазивный (ультразвуковой) метод исследования данного органа, позволяющий определять его массу и объем [4–7].

Нужно отметить, что проблема тимомегалии, т.е. увеличенной вилочковой железы (и прежде

### *Контактная информация:*

*Кузьменко Лариса Григорьевна* – д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней ГОУ ВПО РУДН

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (495) 236-48-65, E-mail: kuzmenko390@mail.ru

Статья поступила 27.08.10, принята к печати 26.01.11.

всего врожденной), связана с еще одним ракурсом, который до настоящего времени в литературе не обсуждался. Это касается взаимосвязи между существованием у детей врожденной тимомегалии и злокачественных новообразований у их близких родственников. Эксперименты с экстирпацией и имплантацией тимуса убеждают в объективности существования факта влияния данного органа на реализацию злокачественных лимфопротерогенных заболеваний, что было убедительно доказано в середине 60-х годов XX века классическими работами J. H. Miller, L. W. Law, L. Gross, H. S. Kaplan и др. [8].

В настоящее время уже никем не исключается участие генетической компоненты в развитии злокачественных новообразований. Е. В. Груntenko еще 35 лет назад на основании обобщения результатов многочисленных экспериментов высказал мысль о том, что развитие опухолей в организме реализуется через генетически детерминированные функциональные особенности тимуса [9, 10]. В последующем он вместе со своими учениками показал, что вилочковая железа экспериментальных животных чистых линий и гибридов от различного скрещивания имеет разную величину. Это в свою очередь может свидетельствовать о возможности влияния генетических факторов на размеры данного органа [10].

Одним из наиболее ярких доказательств того, что восприимчивость к злокачественным новообразованиям в значительной мере наследственно обусловлена, является существование чистых линий животных. У высоколейкозных линий мышей AKR и PL/SP масса тимуса в 2–3 раза больше, чем у низколейкозных животных [9–12], а митотическая активность лимфоидных клеток в тимусе мышей указанных линий в 2 раза выше, чем у мышей низколейкозных линий [13]. Линия мышей BALB/c, характеризующаяся генетической предрасположенностью к развитию рака молочной железы, имеет меньшую, чем у мышей высоколейкозных линий и беспородных мышей массу тимуса. Наименьшая масса тимуса выявляется у высококорковых и низколейкозных линий мышей A/He и C3H/He. Более того, у высококорковых линий мышей в тимусе отмечается сниженное количество эпителиальных клеток [10].

В клинической педиатрической практике ряд исследователей подчеркивает фенотипическое сходство больных острым лимфоидным лейкозом с детьми, имеющими признаками лимфатико-гипопластического диатеза [14], одним из симптомов которого является увеличенная вилочковая железа [15]. Изучение распространенности неопластических образований у детей, подвергшихся рентгеновскому облучению по поводу увеличенной вилочковой железы, выявило большое число случаев заболеваний лейкозами, чем можно было ожидать, в то время как у детей с неувеличенным

тимусом, также подвергшихся рентгеновскому облучению, этого не наблюдалось [16].

Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи распространенности злокачественных новообразований у родственников детей, имевших на первом году жизни разную величину тимуса.

#### Материалы и методы исследования

В 1973–2008 гг. под нашим наблюдением находились более 1000 детей с врожденной стойкой тимомегалией (1-я группа) и такое же количество детей из непреднамеренной выборки общей популяции, величина тимуса которых была неизвестной (2-я группа). Диагноз тимомегалии до 1993 г. верифицировался рентгенологически (по данным скиаскопической картины на рентгенограммах грудной клетки в прямой (и боковой) проекции и показателям кардиотимикоторакального и вазокардиального индексов [6]. Начиная с 1993 г. указанный диагноз документировался рентгенологически и/или с помощью ультразвукового сканирования (УЗИ) по известной методике [4, 5, 7]. У всех наблюдавшихся детей тимомегалия была выявлена в первые 1,5 года после рождения (в пределах 5 дней – 1,5 лет). В последующем 90% детей обеих групп наблюдались на протяжении 3–26 лет. 10% детей 1-й группы впервые обследовались нами в возрасте 3–15 лет, однако у всех указанных детей тимомегалия верифицировалась на первом году жизни, о чем имелись соответствующие документы.

Первоначально в настоящее исследование были включены 500 детей 1-й группы и 570 детей 2-й группы. Критерием включения в исследование было наличие сведений о состоянии здоровья родственников первой линии родства (сibsы, родители), второй линии родства (братья и сестры родителей детей, а также бабушки и дедушки детей) и третьей линии родства (двоюродные сibsы детей и родные братья и сестры дедушек и бабушек).

Исследование проводилось клинико-генеалогическим методом: сведения о состоянии здоровья родственников обследуемого ребенка по линии матери и отца собирали методом опроса матери ребенка (в ряде случаев эти сведения уточнялись у других родственников), затем составляли родословную, после чего проводился анализ полученных данных. Анализу подлежали все случаи солидных злокачественных новообразований, гемобластозов и опухолей мозга.

У 100 детей 1-й группы и 130 детей 2-й группы анамнестические сведения о состоянии здоровья указанных выше родственников в последующем уточнялись повторно. К моменту окончания данного исследования состояние здоровья родственников было известно в 1-й группе у 234 сibsов, 500 матерей, 500 отцов, 1000 бабушек и 1000 дедушек, у 92 мужчин и 114 женщин третьей линии родства

(всего 2057 взрослых мужчин и 2205 женщин); во 2-й группе состояние здоровья было известно у 199 sibсов, 410 матерей и 410 отцов, 957 мужчин и 934 женщин второй линии родства и 36 мужчин и 52 женщин третьей линии родства (всего у 1403 взрослых мужчин и 1396 женщин).

Злокачественные новообразования анализировались с учетом: 1) общей отягощенности семей (семья считалась отягощенной по злокачественным новообразованиям, если в ней имелся хотя бы один больной со злокачественной опухолью, гемобластозом или опухолью мозга); 2) по степени увеличения вилочковой железы у детей, в зависимости от возраста детей, в котором собирались данные семейного анамнеза; 3) по степени родства; 4) по структуре злокачественных новообразований.

В последующем в исследование была включена еще одна независимая выборка, состоявшая из 195 практически здоровых детей из непреднамеренной выборки общей популяции, верификация величины тимуса у которых осуществлялась в первые 3 месяца жизни методом УЗИ тимуса. Отбор этих детей проводился в поликлинике № 7 ВАО г. Москвы (врач С.И. Вахрушева) и в Морозовской детской городской клинической больнице г. Москвы (врач к.м.н. Л.Ю. Неижко). В зависимости от величины тимуса эта группа детей была разделена на 3 подгруппы: 1-я – с величиной массы тимуса, значения которой располагались в диапазоне менее 25-го перцентиля (39 детей), 2-я – с нормальной величиной тимуса – значения массы тимуса располагались в диапазоне 25–75-го перцентиля (89 детей), 3-я подгруппа была представлена детьми с тимомегалией (67 детей). Значения массы тимуса последней подгруппы превышали показатели 75-го перцентиля.

Обработку результатов проводили методом вариационной статистики.

### Результаты

Первоначально в семьях наблюдавшихся детей была проанализирована частота встречаемости злокачественных новообразований. Было установлено, что они имели место в 192 из 500 семей детей 1-й и 78 из 570 семей детей 2-й группы, что составило соответственно 38,0 и 13,68% ( $p < 0,001$ ). Частота встречаемости опухолей мозга в семьях детей анализируемых групп составила соответственно 1,0 и 0,35% ( $p > 0,05$ ). В 3 семьях 1-й группы, помимо родственников, страдавших опухолями мозга, были больные, страдавшие раком и другими злокачественными новообразованиями. В остальных семьях, кроме опухолей мозга, других онкологических заболеваний не было. Учитывая невысокую частоту встречаемости опухолей мозга в обеих анализируемых группах и отсутствие статистически значимого различия по этому признаку, из дальнейшего исследования родственники детей с опухолями мозга из исследования были

исключены, и анализ проводился с учетом встречаемости злокачественных новообразований в 190 семьях детей 1-й группы и 76 семьях детей 2-й группы.

В 47% семей детей с тимомегалией злокачественные новообразования выявлялись по отцовской линии, в 46% – по материнской, в 7% – по обеим линиям. В 16,7% семей было несколько родственников с указанными заболеваниями, в 4,5% семей злокачественными новообразованиями страдали оба супруга. В качестве примера можно привести следующие наблюдения.

В семье Константина В., у которого на первом году жизни в момент диагностики тимомегалии родственники были здоровы, через 7 лет по линии матери онкологические заболевания наблюдались у троих: у деда (рак поджелудочной железы), у бабушки (рак пищевода) и у сестры матери (рак молочной железы).

В отдельных семьях уже к моменту диагностики тимомегалии у ребенка уже у нескольких членов семьи имели место злокачественные новообразования.

Примером является семья Павла Г., в которой к моменту его рождения указанными заболеваниями по материнской линии страдали дед (рак предстательной железы в сочетании с раком прямой кишки) и сестра бабушки (рак молочной железы); по отцовской линии – дед (рак легких).

В семье ребенка Дмитрия П., у которого тимомегалия была диагностирована в возрасте 1 года, рак разной локализации имел место у трех сестер деда ребенка по отцовской линии: одна страдала раком легкого, другая – раком пищевода, третья – раком матки.

В некоторых семьях у кровных родственников детей с тимомегалией встречались разные виды злокачественных новообразований.

Примером является семья Константина Г., у которого тимомегалия впервые была выявлена на первом году жизни, и в тот период все родственники были здоровы. Через 13 лет в данной семье злокачественными новообразованиями страдали три родные сестры бабушки по материнской линии: одна – саркомой, другая – лейкозом, третья – раком матки.

В семьях детей из выборки общей популяции отягощенность злокачественными новообразованиями в 46 семьях (60,5%) была по материнской линии, в 30 (39,5%) – по отцовской; случаев отягощенности по обеим линиям не наблюдалось; несколько родственников страдали злокачественными новообразованиями только в одной семье (1,3%).

Сравнение частоты встречаемости злокачественных новообразований показало, что высокоразовые семьи достоверно чаще встречались ( $p < 0,05$ ) в группе детей с тимомегалией

В табл. 1 представлена частота встречаемости злокачественных новообразований в семьях детей с разными степенями увеличения тимуса. Результаты проведенного исследования свиде-

Таблица 1

**Частота встречаемости злокачественных новообразований в семьях детей с разной степенью увеличения тимуса**

Степень увеличения тимуса	Количество обследованных семей	Количество семей, в которых были случаи злокачественных новообразований	
		абс.	%
I	247	80	32,4
II	121	51	42,1
III	132	59	44,7

тельствуют об отсутствии статистически значимого различия в частоте встречаемости злокачественных новообразований в семьях детей с увеличением тимуса II и III степени. Это дало право объединить детей указанных групп в одну и провести сопоставление частоты встречаемости анализируемых заболеваний с их частотой в группе детей с увеличением тимуса I степени. В результате было установлено, что частота возникновения злокачественных новообразований в семьях детей, имевших значительное увеличение тимуса, была достоверно выше ( $p < 0,02$ ).

В табл. 2 представлены сведения о частоте встречаемости злокачественных новообразований в семьях детей с тимомегалией и в группе сравнения в зависимости от возраста детей при сборе данных анамнеза. Результаты показали, что по мере увеличения возраста детей при сборе данных анамнеза частота этих заболеваний увеличивалась, причем в группе детей с тимомегалией она возрастала более высокими темпами.

При анализе данных, включенных в настоящее исследование, было обращено внимание, что в выборке из общей популяции оказалась большая группа часто болеющих детей (ЧБД) (60 детей) и детей с бронхиальной астмой (БА) (100 детей), приступы удушья у большинства из которых про-

воцировались острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). В связи с тем, что, по нашим данным [3, 16], значительную часть группы ЧБД и детей с БА, ассоциированной с ОРЗ, составляют дети с тимомегалией, было решено исключить этих 160 детей из исследования. Показатели частоты встречаемости злокачественных новообразований в семьях детей с тимомегалией и в группе сравнения после коррекции результатов представлены в табл. 3.

Сведения, представленные в табл. 4, отражают частоту встречаемости злокачественных новообразований у родственников первой, второй и третьей линии родства. Как видно из результатов, представленных в табл. 4, частота встречаемости рассматриваемых онкологических заболеваний, как среди мужчин, так и женщин, достоверно чаще была среди родственников второй линии родства детей с тимомегалией, что, с нашей точки зрения, обусловлено молодым возрастом родственников первой линии родства. Среди sibсов (234 sibса детей с тимомегалией и 199 из выборки общей популяции) в обеих сравниваемых группах было по одному случаю гемобластозов ( $p > 0,05$ ).

Злокачественные новообразования у родителей к моменту диагностики тимомегалии у детей наблюдались крайне редко и в обеих сравнива-

Таблица 2

**Частота встречаемости злокачественных новообразований в семьях детей с тимомегалией в зависимости от их возраста при сборе данных анамнеза**

Контингент	Семьи наблюдавшихся детей						p
	с тимомегалией			из выборки общей популяции			
	всего семей	количество семей, в которых были злокачественные новообразования		всего семей	количество семей, в которых были злокачественные новообразования		
		абс.	%		абс.	%	
Семьи детей до 1 года	184	97	34,1	200	16	8,0	<0,001
Семьи детей 1 года	116	39	33,6	80	6	7,5	<0,005
Семьи детей 2–24 лет, в т.ч.:	100	54	54,0	290	54	18,6	<0,001
2–9 лет	51	22	43,1	178	31	17,4	<0,001
более 9 лет	49	32	65,3	112	23	20,5	<0,001
<b>Всего семей</b>	<b>500</b>	<b>190</b>	<b>38,0</b>	<b>570</b>	<b>76</b>	<b>13,7</b>	<b>&lt;0,001</b>

Таблица 3

**Частота встречаемости злокачественных новообразований в семьях детей с тимомегалией в зависимости от их возраста при сборе данных анамнеза (после коррекции результатов)**

Контингент	Семьи наблюдавшихся детей						p
	с тимомегалией			из выборки общей популяции			
	всего семей	количество семей, в которых были злокачественные новообразования		всего семей	количество семей, в которых были злокачественные новообразования		
		абс.	%		абс.	%	
Количество семей детей в возрасте до 2 лет	400	136	34,0	280	22	7,9	<0,001
Количество семей детей от 2 лет и более, в т.ч.:	100	54	54,0	130	11	8,5	<0,001
2–9 лет	51	22	43,1	73	4	5,5	<0,001
более 9 лет	49	32	65,3	57	7	12,3	<0,001
<b>Всего семей</b>	<b>500</b>	<b>190</b>	<b>38,0</b>	<b>410</b>	<b>33</b>	<b>8,0</b>	<b>&lt;0,001</b>

Таблица 4

**Частота встречаемости злокачественных новообразований у взрослых родственников первой, второй и третьей линии родства в группе детей с тимомегалией и в выборке из общей популяции**

Линии родства	Количество родственников						p
	в группе детей с тимомегалией			в группе детей из выборки общей популяции			
	количество известных родственников	количество лиц, отягощенных злокачественными новообразованиями		количество известных родственников	количество лиц, отягощенных злокачественными новообразованиями		
		абс.	%		абс.	%	
1-я линия:							
отцы	500	3	0,6	410	0	0	>0,05
матери	500	1	0,2	410	1	0,2	>0,05
<b>всего</b>	<b>1000</b>	<b>4</b>	<b>0,4</b>	<b>820</b>	<b>1</b>	<b>0,12</b>	<b>&gt;0,05</b>
2-я линия:							
мужчины	1465	84	5,73	957	21	2,2	<0,001
женщины	1591	92	5,78	934	16	1,7	<0,001
<b>всего</b>	<b>3056</b>	<b>176</b>	<b>5,76</b>	<b>1891</b>	<b>37</b>	<b>1,96</b>	<b>&lt;0,001</b>
3-я линия:							
мужчины	92	9	9,8	36	1	2,8	>0,05
женщины	114	20	17,5	52	5	9,6	>0,05
<b>всего</b>	<b>206</b>	<b>29</b>	<b>14,1</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,8</b>	<b>&gt;0,05</b>
<b>Всего</b>	<b>4262</b>	<b>209</b>	<b>4,9</b>	<b>2799</b>	<b>44</b>	<b>1,6</b>	<b>&lt;0,001</b>
мужчины	2057	96	4,6	1403	22	1,6	<0,001
женщины	2205	113	5,1	1396	22	1,6	<0,001

емых группах (единичные случаи) встречались с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ). Однако по мере увеличения возраста детей с тимомегалией злокачественные новообразования у родителей начинали регистрироваться. В качестве примера приводим два наблюдения.

К моменту диагностики тимомегалии в возрасте 4 месяцев у ребенка Алексея З. родители, а также родственники второй линии родства были здоровы, однако по достижении ребенком 6-летнего возраста у деда по

матери выявлен рак желудка, а у матери ребенка – рак молочной железы.

У Екатерины Р. тимомегалия была верифицирована на первом году жизни. При катамнестическом исследовании в возрасте 18 лет было установлено, что ее дед по отцу страдал раком желудка, а у матери был диагностирован рак молочной железы (см. рисунок).

В ряде наблюдений злокачественные заболевания у родителей выявлялись в более молодом возрасте.

Таблица 5

**Структура злокачественных новообразований у родственников первой, второй и третьей линии родства в группе детей с тимомегалией и в выборке из общей популяции**

Злокачественные новообразования	Частота встречаемости, %		p
	в группе детей с тимомегалией (n=195)	в выборке из общей популяции (n=95)	
Рак желудка	22,2	18,9	>0,05
Рак легких (и бронхов)	16,2	20,0	>0,05
Рак молочной железы (в группе женщин)	18,6	81,8	<0,001
Рак матки (в группе женщин)	14,2	31,8	<0,002
Гемобласты	10,1	3,1	<0,02
Рак кишечника	10,1	6,4	>0,05
Саркома (разной локализации)	3,0	0	<0,02
Рак пищевода	3,0	1,1	>0,05
Рак кожи	2,5	5,3	>0,05
Рак печени	2,5	5,3	>0,05
Рак почек и мочевого пузыря	2,5	1,1	>0,05
Рак простаты (в группе мужчин)	5,2	9,5	>0,05
Рак поджелудочной железы	2,0	4,2	>0,05
Рак щитовидной железы	1,5	2,1	>0,05
Рак гортани	1,5	3,1	>0,05
Рак яичников	1,0	1,1	>0,05
Рак надпочечников	0,5	0	>0,05

Под нашим наблюдением находилась девочка Даша Н., которая в возрасте 2 лет впервые обратилась к нам по поводу часто возникающих у нее ОРЗ. Результаты исследования иммунного статуса в состоянии клинического благополучия (через 1,5 месяца после последнего ОРЗ): количество лимфоцитов и их субпопуляций ( $\cdot 10^6/\text{л}$ ): л. – 2,97; CD3 – 2,14; CD4 – 1,35; CD8 – 0,504; CD16 – 0,12; CD20 – 0,59; IgA – 0,325; IgM – 0,827; IgG – 3,97 г/л.

Таким образом, у ребенка наблюдалось снижение количества лимфоцитов с фенотипом CD4, CD8, CD16, CD20, а также концентрации IgA и IgG. При УЗИ вилочковой железы было установлено, что масса тимуса у девочки была равна 48 г (при верхней границе референтных значений для этого возраста 34 г). Имевшаяся клиническая картина, показатели иммунного статуса и УЗИ тимуса соответствовали конституциональному типу детей с тимомегалией. Девочка от первой нормально протекавшей беременности. В момент ее рождения и мать, и отец были здоровы, однако, по достижении

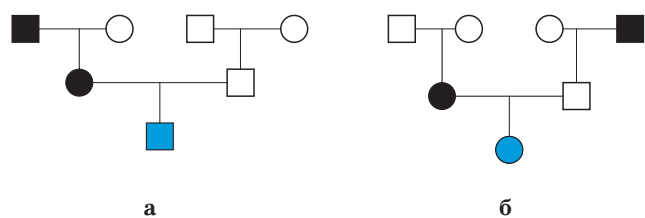
ребенком 18-месячного возраста у отца была диагностирована саркома Юинга.

При сравнении структуры злокачественных новообразований у родственников детей с тимомегалией и детей из непреднамеренной выборки общей популяции установлено, что среди родственников детей с тимомегалией достоверно чаще наблюдались гемобласты и саркомы и достоверно реже – рак молочной железы и рак матки (табл. 5).

В табл. 6 представлены данные о частоте встречаемости злокачественных новообразований в семьях детей с разной величиной вилочковой железы. Результаты свидетельствуют, что по количеству родственников со злокачественными новообразованиями в группе детей, имевших массу тимуса менее значения показателя 25-го перцентиля, и в группе детей с тимомегалией, у которых масса тимуса превышала показатель 75-го перцентиля, статистически значимого различия не выявлено ( $p > 0,05$ ). В то же время по количеству родственников, страдавших злокачественными новообразованиями, выявленных в группе детей с малой массой тимуса и в группе детей с тимомегалией, выявлено статистически значимое различие с группой детей, имевших массу тимуса в пределах 25–75-го перцентилей ( $p < 0,005$  и  $p < 0,001$  соответственно).

### Обсуждение

В настоящее время у человека, в отличие от чистых линий животных, сохраняются чрезвычайно большие трудности в доказательстве участия различных структур организма в формировании заболеваний. В этом вопросе мы еще не



**Рисунок.** Родословные детей с тимомегалией в анамнезе: Алексея З. (а) 6 лет и Екатерины Р. (б) 18 лет (объяснения в тексте).

■ ● – онкологические больные; ■ ● – дети с тимомегалией.

Таблица 6

**Частота встречаемости злокачественных новообразований у родственников детей первой и второй линии родства с разной величиной тимуса, выявленного при ультразвуковом сканировании**

Контингент	Количество обследованных	Частота выявления злокачественных новообразований	
		абс.	%
Количество семей детей со следующей величиной массы тимуса:			
• менее 25-го перцентиля	39	17	43,6
• в диапазоне 25–75-го перцентиля	89	8	9,0
• более 75-го перцентиля	67	25	37,3
Количество родственников этих детей 2-й линии родства по прямой линии: дедушки и бабушки, внуки которых имели следующую величину массы тимуса:			
• менее 25-го перцентиля	156	17	10,9
• в диапазоне 25–75-го перцентиля	356	8	2,2
• более 75-го перцентиля	272	25	9,2

в состоянии воспользоваться ошеломляющими успехами генетики, поскольку поиски генетических маркеров того или иного заболевания пока напоминают поиски иголки в стоге сена. В то же время определенную помощь в вопросах, связанных с формированием болезни, могут сыграть биологические маркеры, и, в частности, при тимус-ассоциированных заболеваниях таким маркером может явиться вилочковая железа. Сложность в этом вопросе заключается только в том, что «большая наука» практически не занимается детским возрастом, – тем возрастом, когда этот орган наиболее хорошо доступен для исследования. По отношению к тимусу даже экспериментальные работы, как правило, проводятся исследователями на половозрелых животных.

Результаты проведенного практически пилотного исследования показали зависимость возникновения некоторых злокачественных новообразований у человека от величины вилочковой железы. Совершенно неожиданной оказалась высокая частота встречаемости рака молочной железы и матки у женщин-представителей выборки из популяции над частотой этой локализации у родственников детей с тимомегалией. В группе детей с тимомегалией было достоверно больше родственников, страдающих гемобластомами.

Полученные результаты могут быть сопоставимы с результатами, полученными на животных чистых линий: высоколейкозной, но низкоракочной (AKR, PL/SP), линии BALB/c, высокоракочной, но низколейкозной линий (A/He, СЗН/He) [10–12]. О возможности существования генетической передачи злокачественных новообразований у человека свидетельствуют и некоторые наши наблюдения (см. рисунок).

Измененная величина тимуса (как тимомегалия, так и малые размеры вилочковой железы),

выявленные у ребенка в раннем возрасте, могут явиться маркерами склонности к определенным заболеваниям, в том числе и злокачественным новообразованиям. Результаты проведенного исследования позволяют выдвинуть гипотезу о существовании у человека генетической передачи злокачественных новообразований, биологическим маркером которой может служить измененная величина вилочковой железы. Если данная гипотеза верна, то лиц с врожденной стойко измененной величиной тимуса следует относить к группе высокого риска по развитию у них злокачественных новообразований.

Такие лица по крайней мере в детском возрасте нуждаются в особом медицинском сопровождении, требуют большого внимания в профессиональной ориентации и воспитании привычек и навыков. Малоинвазивный метод ультразвукового сканирования, широко используемый акушерами для диагностики состояния плода и плаценты, а также в ортопедии для диагностики врожденного вывиха бедра у детей первых 3 месяцев жизни, вполне приемлем и для диагностики размеров вилочковой железы у детей разного возраста. Оптимальным возрастом для первичной диагностики величины тимуса является возраст детей от 3 до 6 месяцев жизни. Контрольное исследование для определения стойкости сохранения измененной величины органа следует проводить в возрасте 1 года. Необходимо разрабатывать тактику ведения таких детей для предупреждения развития у них тимусассоциированных заболеваний. Все случаи стойко измененных размеров тимуса должны подлежать обязательной регистрации.

#### Выводы

1. В семьях детей с измененной величиной тимуса достоверно чаще встречаются злокачест-

венные новообразования. В семьях детей с тимомегалией достоверно чаще по сравнению с семьями детей из непреднамеренной выборки общей популяции выявляются гемобластозы и реже – рак молочной железы и матки.

2. Частота выявления у родственников детей злокачественных новообразований увеличивается

по мере увеличения возраста детей с тимомегалией.

3. Можно полагать, что дети с врожденной стойкой тимомегалией относятся к группе высокого риска по развитию у них злокачественных новообразований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тяжкая А.В., Гюллинг Э.В., Волощук М.И. и др. Эндокринная функция вилочковой железы у детей раннего возраста с тимомегалией. Педиатрия. 1983; 9: 24–25.

2. Пушко Л.В., Тюрин Н.А., Арион В.Я. Содержание циркулирующего тимического фактора в крови у здоровых и больных детей первого года жизни. Педиатрия. 1985; 8: 29–31.

3. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей. Под ред. М.И. Мартыновой, Л.Г. Кузьменко, Н.А. Тюрина. М.: Изд-во РУДН, 1993: 200 с.

4. Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденного. Вопр. охр. матер. и детства. 1989; 4: 38.

5. Кузьменко Л.Г., Бахаэддин Э. Маи, Неижко Л.Ю. и др. Метод ультразвукового сканирования в оценке состояния вилочковой железы у детей раннего возраста. Педиатрия. 1994; 6: 56–58.

6. Тюрин Н.А., Кузьменко Л.Г., Котлуков В.К. и др. Об оценке ширины сосудистого пучка на рентгенограммах детей разного возраста. Педиатрия. 1983; 5: 10–12.

7. Кузьменко Л.Г., Семенихина К.Н., Неижко Л.Ю. и др. Оценка величины вилочковой железы у детей первых лет жизни по данным ультразвукового сканирования. Педиатрия. 2002; 6: 22–26.

8. Миллер Дж., Дукор П. Биология тимуса: Пер. с нем. М.: Мир, 1967: 112 с.

9. Грунтенко Е.В. Генетическая дифференциация тимуса

мышей в связи с предрасположенностью к опухолям молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 1971.

10. Грунтенко Е.В. Тимус и канцерогенез. Генетические аспекты проблемы. Усп. совр. биол. 1973; 75 (2): 278–294.

11. Беляев Д.К., Грунтенко Е.В. Генетическая дифференциация тимуса у мышей разных линий в связи со злокачественным ростом. Генетика. 1970; 6 (3): 54–69.

12. Бородин П.М., Шюллер Л., Виделец И.Ю. и др. Генетическая дифференциация тимуса у мышей разных линий в связи со злокачественным ростом. Генетика. 1976; 12 (7): 68–79.

13. Metcalf D. Adrenal cortical function in high and low-leukemia strains of mice. Cancer Res. 1960; 20 (9): 1347–1353.

14. Маслов М.С. Лимфатико-гипопластический диатез. Многотомное руководство по педиатрии. М.: Медицина, 1960; 1: 505–515.

15. Бетц Е.Х., Котье Х., Накао К. и др. Случай лейкемии у детей, подвергшихся облучению по поводу увеличенного тимуса. Руководство по радиационной гематологии. М.: Медицина, 1974: 153.

16. Кузьменко Л.Г., Семенихина К.Н., Фарез Фазе Эль Фарез. Состояние здоровья детей, подростков и лиц молодого возраста с тимомегалией в анамнезе. Вест. РУДН. Сер. «Медицина». 2003; 2: 93–97.