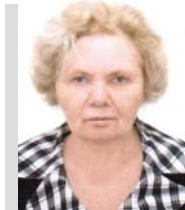


Л.Г. Кузьменко

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОЙ ТИМОМЕГАЛИИ

ГФБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Через два года исполнится 400 лет с того момента, когда профессор Базельского университета Феликс Платтер впервые привлек внимание к тимусу (вилочковой железе), описав внезапную



Контактная информация:

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

Адрес: 119949 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (495) 236-48-65, **E-mail:** kuzmenko39@mail.ru

Статья поступила 22.02.12, принята к печати 28.02.12.

смерть внешне здорового 5-месячного младенца, при вскрытии трупа которого не было найдено причин, способных убедительно объяснить его смерть, кроме непомерно увеличенного тимуса. Это послужило основанием расценить его смерть как смерть от удушья за счет сдавления большим тимусом дыхательных путей. Данное состояние было названо *asthma thymicum*.

Наблюдение Ф. Платтера послужило мощным стимулом к изучению тимуса, и уже в том же XVII веке появилось его анатомическое описание. Однако дальнейшее исследование этого органа и связанных с ним состояний организма осуществлялось крайне медленно, и в течение последующих 350 лет оставалось совершенно не ясным, зачем он нужен организму.

Прошлый, XX век,шедший в историю человечества как век ошеломляющих успехов во всех отраслях науки и техники, в том числе в области биологии и медицины, привел к открытию роли тимуса в регуляции иммунитета. Однако это не дало убедительного ответа на вопрос о значении для живых организмов крупного тимуса: часть исследователей расценивала (и до сих пор расценивает) данное состояние как норму, обращая внимание на то, что крупный тимус выявляется у крупных детей, другая считала (и продолжает считать) такое состояние тимуса необычным.

Тимус относится к числу уникальных органов. Во-первых, он имеет наибольшую величину и массу (относительно массы тела) в младенчестве, и как крупное образование существует лишь до периода полового созревания. Во-вторых, его масса и размеры отличаются большой вариабельностью не только у разных индивидуумов, но и у одного и того же лица. Последнее обусловлено подверженностью органа акцидентальной (т.е. случайной) инволюции, что было убедительно показано в работах J.A. Hammar (1906–1936) и Г. Селье (1936–1960). В последующем, однако, удалось установить, что случайной оказывается не инволюция тимуса, являющаяся типовым патологическим процессом при стрессе любой этиологии [1], а вызвавшая его причина. Уникальность тимуса состоит и в том, что в нем имеются элементы, не встречающиеся ни в каком другом органе лимфоидной системы: эпителиальные «клетки-няньки», тимические тельца, миоидные клетки.

Кроме того, в последней четверти XX века был открыт удивительный факт. Оказалось, что продуцируемые тимусом Т-лимфоциты и нейроны головного мозга экспрессируют один и тот же антиген (Thy₁-антиген), считавшийся до того момента специфическим антигеном Т-лимфоцитов [2–4]. Это открытие явилось важной вехой в изучении взаимодействия иммунной системы (ИС) с другими структурами организма. В конечном итоге было сформулировано известное в настоящее время представление о тесной взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем, осуществля-

ющейся с помощью медиаторов межклеточного взаимодействия – гормонов, цитокинов, хемокинов, биогенных аминов и других регуляторных молекул. Выявление общего молекулярного «языка» для обмена сигнальной информацией между клетками, тканями и органами стерло привычные представления о структурно-функциональных границах трех указанных систем-регуляторов [5]. При отсутствии знаний о роли тимуса в регуляции деятельности ИС открытие вышеуказанных закономерностей, вероятно, было бы невыполнимо.

ИС, как таковая в биологии, начала интенсивно изучаться только со второй половины XX века – с момента разработки совершенно нового подхода к экстирпации тимуса у животных, а именно у новорожденных особей. Удачные эксперименты с неонатально тимэктомированными животными, давшие великолепные результаты в плане изучения значения данного органа для живых организмов (по крайней мере для млекопитающих), внесли большой вклад и в педиатрию. Этим была доказана необходимость функционирования тимуса прежде всего на ранних этапах развития человека и объяснен факт нежизнеспособности детей с врожденной аплазией данного органа.

Все вышеуказанное помогло понять, зачем нужен тимус, однако это не дало ответа на вопросы о значении для организма увеличенного тимуса и каков генез данного состояния.

Более того, до настоящего времени отсутствует точное обозначение этого состояния. Используемые термины «гипертрофия тимуса», «гиперплазия тимуса», «персистирующий тимус», «синдром увеличенной вилочковой железы», «тимико-лимфатический диатез», «тимико-лимфатическая аномалия конституции», «тимико-лимфатический статус», «тимомегалия» и ряд других не удовлетворяют прежде всего клиницистов. Из всех существующих терминов, с нашей точки зрения, наиболее точно соответствует состоянию ребенка, имеющего тимус, превышающий среднюю популяционную возрастную величину, такая номенклатура как *status thymico-lymphaticus*. Однако и это обозначение состояния организма, тимус которого превышает средний возрастной показатель, не точно. Оно удовлетворяет клинициста с позиции обозначения конституциональной особенности, но не удовлетворяет с позиции «лимфатизма», поскольку у таких детей при отсутствии воздействия антигенного стимула «лимфатизм» периферических органов ИС практически не выявляется [6]. Терминологическая несостоятельность, когда под одним и тем же явлением рассматриваются симптом, синдром и конституциональная особенность, отражает сложность подхода к выяснению роли рассматриваемого феномена.

В дальнейшем в этой работе для обозначения рассматриваемого состояния будет использоваться термин «тимомегалия» (ТМ) в понимании

морфологов, которым они обозначают увеличение объема и массы тимуса выше предельных возрастных значений с сохранением его нормальной гистоархитектоники. Клиницисты в ряде случаев такое состояние именуют «невинно увеличенным тимусом». Использование в данной работе термина «тимомегалия» продиктовано краткостью обозначения данного состояния.

Неиссякаемый интерес к проблеме, связанной с крупным тимусом, сохраняется на протяжении 400 лет, прежде всего благодаря возникновению у детей с ТМ необычных состояний. К их числу относится синдром внезапной смерти младенцев, встречающийся, вне всякого сомнения, столько же, сколько существует человечество. О нем имеются упоминания в древних манускриптах и в ранней христианской литературе. К генезу данного синдрома можно относиться по-разному, но он действительно периодически регистрируется и по сей день. Другая особенность детей с ТМ – их высокая склонность к частому возникновению и затяжному течению острых респираторных заболеваний, нередко сопровождающихся повторными эпизодами стенозирующего ларингита и/или обструктивного бронхита.

У детей с ТМ выявляются особенности нервной, эндокринной и иммунной систем, разнообразные врожденные пороки развития (ВПР) и множественные стигмы дизэмбриогенеза, редкие наследственные болезни. ТМ выявляется практически у всех плодов и новорожденных детей с анэнцефалией, а у детей грудного возраста со спинномозговыми грыжами, спинальной мышечной амиотрофией, коарктацией аорты, открытым артериальным протоком, врожденными расщелинами губы и неба и рядом других аномалий развития [6].

Анализ протоколов вскрытия ante- или интранатально умерших детей позволил выявить у них при наличии ТМ большую частоту микроцефалии, асимметрии развития мозга, аплазии или гипоплазии разных отделов головного мозга, порэнцефалии, внутренней гидроцефалии, а также ВПР сердца, легких и других органов. Имеющиеся у детей с врожденной стойкой ТМ клинические проявления свидетельствуют о существовании у них изменений в системах гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников–тимус и гипофиз–щитовидная железа–тимус [6]. Помимо этого на первом году жизни у детей с ТМ выявляется снижение функции паращитовидных желез [6].

Особенности функционирования нервной, эндокринной и иммунной систем у детей данной группы не ограничиваются представленными изменениями, но в этой работе их решено не рассматривать и основное внимание сосредоточить на характерных чертах детей, имеющих врожденную стойкую ТМ.

Всестороннее рассмотрение анамнестических данных позволяет отказаться от высказанного нами ранее положения [6] о влиянии неблагопри-

ятного течения беременности у матери на формирование ТМ у ее ребенка. На это указывают, во-первых, факты выявления ТМ у детей, рожденных от женщин, как имевших во время данной беременности различные отклонения в состоянии здоровья, так и не имевших их.

Во-вторых, факт отсутствия влияния течения беременности у матери на формирование ТМ у ребенка показала проведенная нами серия ультразвуковых исследований (УЗИ) тимуса плодов 21–40 недель гестации у 597 беременных женщин (461 – здоровые, 136 – имевшие разные осложнения) [7, 8]. ТМ выявлялась вне зависимости от состояния здоровья беременных женщин у 13% плодов 21–24-недельного, у 17% – 25–36-недельного и 20% – 37–40-недельного гестационного возраста. Заключение о наличии ТМ делалось на основании данных, полученных на указанной выборке с использованием показателя $M \pm \sigma$. За ТМ принималась величина тимуса, превышавшая показатель 1σ .

В-третьих, частота регистрации ТМ, аналогичная плодам 37–40 недель гестации (20%), выявлена и в группе из непреднамеренной выборки популяции здоровых новорожденных детей. Для определения указанного показателя до начала вакцинации (БЦЖ и против гепатита В) с информированного согласия матери было проведено УЗИ тимуса у 153 здоровых доношенных детей в возрасте 2–3 дней, родившихся от здоровых матерей с неосложненным течением данной беременности. Масса тимуса оценивалась по процентильной шкале, составленной из показателей величин тимуса детей указанной выборки. За ТМ принимался показатель массы органа, превышавший значение 75-го перцентиля.

В-четвертых, доказательством отсутствия влияния течения беременности у матери на формирование ТМ у ребенка могут послужить и сведения о детях, рожденных от многоплодной беременности. Под нашим наблюдением находились близнецы из 17 семей, в 10 из которых все дети (в том числе из тройни) были с ТМ, в 3 семьях – ни у одного из близнецов ТМ не выявлялась. Тем не менее, в 4 семьях были дети (в трех из них двойни, в одной – 4 разнояйцовых близнеца), у одного из которых ТМ имелась, у других – отсутствовала.

Если перенести близнецовый метод исследования с человека на животных, то подобное явление (ТМ у отдельных особей из одного помета) мы наблюдали еще в середине 80-х годов прошлого века. Определение массы и величины тимуса было проведено параллельно основному эксперименту у новорожденных крысят линии Вистар, служивших донорами поджелудочной железы при трансплантации этого органа. В результате удалось установить, что масса и величина тимуса у крысят одного и того же помета была различной, и среди крысят с более или менее средней массой и величиной тимуса были особи, у которых эти показа-

тели превышали среднее значение в 1,5–2 раза и более. Таким образом, можно с большой долей вероятности говорить, что ТМ присуща не только человеку. На это же указывает и факт существования чистых линий животных, среди которых имеются линии (в частности линии мышей) с большим тимусом.

Представленные факты, а также полиморфизм клинических проявлений, включающий различные пороки развития, морфологические и/или функциональные отклонения со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем и ряд других нарушений, наводят на мысль о существовании у детей с ТМ особенностей формирования их организма на самых ранних этапах онтогенеза. В связи с этим целесообразно вспомнить некоторые положения эмбриогенеза.

Многие структуры организма, ассоциирующиеся с феноменом ТМ, имеют общие источники происхождения. Так, в частности, широкими формообразующими потенциями, реализующимися в качественно различных эпителиальных формах, обладает эпителий головной (жаберной) кишки. Он служит формообразующей структурой для жаберного аппарата, части ротовой полости, для гортани, трахеи, бронхов, легких, пищевода [9]; ротовая бухта является частичной формообразующей структурой для гипофиза [10, 11]. С провизорным эмбриональным органом жаберным аппаратом (включающим жаберные карманы, жаберные щели и жаберные дуги) тесно связано формирование лица [10]. Жаберный аппарат служит формообразующей структурой для среднего и наружного уха, щитовидной и паращитовидных желез, тимуса [9]. С жаберным аппаратом анатомически ассоциируется артериальная сосудистая система, локализующаяся в его пределах и дающая начало формированию плече-головного ствола, дуги аорты, артериального протока, сонным артериям и ряду других дефинитивных сосудов [12].

Важную роль в морфогенезе играет нервная система и провизорный орган – нервный гребень. Фенотип клеток нервного гребня может быть определен лишь только после того, как они из него мигрировали, так как он в целом определяется сигналами, поступающими от окружающих соседних клеток [13]. В процессе развития клетки нервного гребня мигрируют в направлении от нервной трубки и образуют большое разнообразие периферических тканей, в том числе нейроны и клетки-спутники в сенсорной, симпатической и парасимпатической нервной системе, клетки надпочечников, пигментные клетки эпидермиса, кости и соединительные ткани в области головы [13].

Нужно отметить, что в рассматриваемой здесь проблеме большую роль также играет одна из структур промежуточного мозга – гипоталамус,

начинающий формироваться с конца 4-й недели эмбриогенеза. Гипоталамус занимает ведущее положение в осуществлении регуляции постоянного внутренней среды организма, в обеспечении ритма сна и бодрствования, формировании целесообразного поведения (пищевого, питьевого, полового, агрессивного и др.) [14]. Под контролем гипоталамуса находятся и железы внутренней секреции. В литературе имеются указания, что в эмбриогенезе на формирование ядер гипоталамуса определенное влияние оказывает тимус [15]. Гипоталамус теснейшим образом связан с гипофизом, образующимся из выпячивания ротовой бухты (в последующем отшнуровывающимся от своего основания) и нейроглиального выпячивания головного мозга на уровне дна III желудочка [10, 11]. Становление синтеза гормонов в нем происходит на 9–20-й неделе внутриутробного развития [11].

Нельзя не обратить внимания на то, что производным образованием промежуточного мозга является и сетчатка глаза, развивающаяся из глазного бокала. В последующем из поверхностной эктодермы, прилежащей к глазному бокалу, формируется хрусталик. Отростки ганглиозных клеток сетчатки, прорастающие в ножку бокала, формируют зрительный нерв [11].

Эмбриогенез всех перечисленных образований имеет прямое отношение к рассматриваемой здесь проблеме. В табл. 1–3 представлено сопоставление наиболее часто встречающихся у детей с ТМ клинических симптомов с особенностями эмбриогенеза соответствующих структур.

Имеющиеся в этих таблицах сведения указывают на существование у детей с ТМ дисморфии множества различных анатомических образований. Тем не менее, принимая во внимание наши предыдущие работы, с большой долей вероятности можно утверждать, что у всех детей с ТМ имеются особенности функционирования трех систем: нервной, эндокринной и иммунной. У большинства детей эти особенности выражены в легкой степени, но у определенной части имеются тяжелые пороки развития центральной нервной и эндокринной систем. Поскольку ни педиатры, ни эндокринологи, ни неврологи и даже ни иммунологи всех стран мира не рассматривают проблему ТМ в рамках своей специальности, то дети этой группы не подлежат проведению соответствующего обследования, и нарушения в их организме остаются мало изученными и не скорректированными.

Важно отметить, что рассматриваемое в настоящей работе состояние тимуса аналогично морфологическому, при котором в условиях световой микроскопии не выявляются нарушения гистархитектоники органа. Тем не менее, в тимусе могут развиваться опухоли, но и в таком случае орган при существующих методах прижизненной диагностики может иметь величину и общий

Таблица 1

**Клинические проявления у плодов и детей первых 2 лет жизни с ТМ,
ассоциированные с особенностями эмбриогенеза ЦНС**

Отделы ЦНС	Клинические проявления у детей первых 2 лет жизни
Головной мозг	Анэнцефалия, голопрозэнцефалия, микроцефалия, аплазия или гипоплазия отдельных структур мозга, расширение ликворной системы и др.
Промежуточный мозг	Врожденная катаракта
Гипоталамус	Повышенная белизна кожи, светлая окраска волос и глаз (у детей-европеоидов); длительный субфебрилитет после перенесенных инфекционных заболеваний; особенности поведения: повышенный аппетит, псевдоглухота, предпочтение обществу сверстников общества детей более старшего (или более раннего) возраста [6]
Гипофиз	Повышение базального уровня соматотропного и тиреотропного гормонов; высокие темпы увеличения длины тела; снижение базального уровня адренкортикотропного и α -меланоцитстимулирующего гормонов
Спинальный мозг	Спинальная мышечная амиотрофия (Верднига–Гоффманна спинальная амиотрофия)

Таблица 2

**Клинические проявления у плодов и детей первых 2 лет жизни с ТМ,
ассоциированные с особенностями эмбриогенеза
некоторых систем организма**

Системы организма	Клинические проявления у детей первых 2 лет жизни
Сосудистая	Коарктация аорты, открытый артериальный проток, транспозиция магистральных сосудов; врожденные гемангиомы; врожденный ангиоматоз; врожденные сосудистые гамартромы [6]
Костная	Дисплазия тазобедренных суставов; отсутствие полного смыкания спинномозгового канала; полидактилия [6]; косолапость; разная длина конечностей
Респираторная	Врожденный стридор; аномалии развития бронхиального дерева и легких
Мочеполовая	Врожденный гидронефроз; мегауретер; маленький penis; крипторхизм [6]

вид, абсолютно аналогичные «простой» ТМ. В современных условиях лучшим способом прижизненной диагностики ТМ является УЗИ тимуса. Однако данный метод практически не дает информации о структуре органа. В связи с этим одной из первоочередных задач является поиск биомаркеров, позволяющих доказательно диагностировать состояние тимуса, не имеющего нарушений гистоархитектоники, без использования инвазивных методов диагностики.

Тем не менее, врожденная ТМ является одним из симптомов поражения нервной, эндокринной, иммунной систем, и этот патологический комплекс, видимо, целесообразно именовать как нервно-эндокринно-иммунный синдром с ТМ (НЭИСТМ). Он может быть как изолированным, так и сочетаться с другими проявлениями дизэмбриогенеза.

Как уже было представлено, у многих детей

с ТМ, помимо особенностей структуры и функции нервной, эндокринной и иммунной систем, часто встречаются и другие проявления дисморфогенеза. Особенностью является их выраженный полиморфизм. Это наводит на мысль о нарушении формообразования на очень ранней стадии эмбриогенеза и можно полагать, что оно связано с высококонсервативным семейством генов, определяющих судьбу каждого сегмента эмбриона – *Нох-генами*.

Свойство *Нох-генов* было впервые описано немногим более 50 лет назад у дрозофил, у которых они регулируют гомеостаз. Гомеостатические гены представляют собой управляющие гены, координирующие экспрессию многих других генов во время развития. Мутация семейства *Нох* у дрозофилы может привести к тому, что одна часть тела способна замениться другой, и в таком случае на месте антенны, например, может развиваться нога.

Таблица 3

**Клинические проявления у плодов и детей первых 2 лет жизни с ТМ,
ассоциированные с особенностями жаберного аппарата**

Жаберный аппарат	Связанные с эмбриогенезом клинические проявления особенностей развития у плодов и детей после рождения
I пара жаберных дуг – родоначальник нижней и верхней челюсти	Округлое уплощенное лицо с уменьшенной высотой его средней части; тесный рост постоянных зубов за счет гипоплазии нижней и/или верхней челюсти [6]
I и II пары жаберных дуг – источник ушных раковин	Оттопыренные (реже – деформированные) ушные раковины [6]
III, IV и V пары жаберных дуг – источники формирования хрящей гортани	Врожденный стридор [6]
Выпячивание между I и II парой жаберных карманов – источник формирования щитовидной железы	Явная и скрытая недостаточность щитовидной, паращитовидной желез и тимуса [6]
III пара жаберных карманов – источник формирования тимуса и нижних паращитовидных желез	
IV пара жаберных карманов – источник формирования верхних паращитовидных желез	

Каждый гомеотический ген координирует экспрессию большого количества генов, которые вместе определяют строение одного сегмента эмбриона [13].

Нох-гены обнаруживаются в геноме всех животных. Принцип работы этих генов состоит либо во «включении», либо в «выключении» других генов. В результате запускается каскад реакций, приводящих к появлению в клетке нужных белков. Регуляция самих *Нох-генов* осуществляется с помощью расположенных между ними участков ДНК, с которых считываются короткие молекулы регуляторных РНК, часть из которых усиливает или ослабляет экспрессию самих *Нох-генов*, другая – косвенно влияет на работу иных транскрипционных факторов. Указанные микроРНК могут регулировать как соседний, так и отда-

ленный *Нох-ген*. Таким образом, *Нох-гены* – важнейшие гены-регуляторы, которые находятся под контролем мелких РНК, способных видоизменять экспрессию гена и тем самым замедлять или ускорять формирование органа [16].

Таким образом, с большой долей вероятности генез НЭИСТМ (изолированный или ассоциированный с другими нарушениями морфогенеза) вполне можно объяснить нарушениями в системе регуляции органогенеза, возможно, с участием *Нох-генов*. Если это так, то врожденная ТМ, возможно, является результатом нарушения четкой генетической программы, в основе которой лежит устойчивость и стабильность, когда каждый ген в определенной последовательности контролирует индивидуальное развитие с самых ранних его стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горизонтов П.Д., Бобков Ю.Г., Вартамян М.Е. и др. Стресс. БМЭ. 3-е изд. М., 1974–1988; 24: 309–316.
2. Brinbaum C. Studies on brain Thymus cross-reactive antigens. Brain Res. 1975; 84: 111–121.
3. Белокрылов Г.А. Ткань коры сингенного головного мозга как стимулятор иммуногенеза у тимэктомированных мышей. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1978; 9: 327–330.
4. Белокрылов Г.А. Влияние веществ полипептидной природы, выделенных из тимуса, коры и белого вещества головного мозга на клеточные и гуморальные показатели иммунитета у тимэктомированных мышей. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1979; 6: 572–574.
5. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2008: 15–512.
6. Мартынова М.И., Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей. М.: Изд-во РУДН, 1993: 201 с.
7. Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г., Радзинский В.Е. и др. Влияние течения беременности на величину вилочковой железы плода. II Междунар. конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». С-Пб., 2007: 103–104.
8. Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г., Радзинский В.Е. и др. Линейные параметры и масса вилочковой железы по данным

ультразвукового исследования у плодов человека с благоприятным течением антенатального периода и новорожденных детей. Там же: 104–106.

9. *Хлыстова З.С.* Становление системы иммуногенеза человека. М.: Медицина, 1987: 13–69.

10. *Рудько В.Ф., Кабаков Б.Д., Куприянов В.В.* Лицо. БМЭ. 3-е изд. М., 1974–1988; 13: 232–233.

11. *Абрикосов А.И., Алешин Б.В., Лиес Ф. М. и др.* Гипофиз. Там же. 6: 19–29.

12. *Бунятян А.А., Иваницкая М.А., Комаров Б.Д. и др.* Аорта. Там же. 2: 72.

13. *Николс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж.* От нейрона к мозгу: Пер. с англ. 4-е изд. М.: УРРС, 2003: 525–531.

14. *Бабичев В.Н., Осинковский С.А.* Гипоталамус. БМЭ. 3-е изд. М., 5: 523–528.

15. *Pierpaoli W, Kohnen R, Holler KO.* Interdependence between neuroendocrine programming and generation of immune recognition in ontogeny. *Cell. Immunol.* 1977; 29 (1): 16–21.

16. *Lemons D, McGinnis W.* Genomic evolution of Hox Gene clusters. *Science.* 2006; 313: 1912–1922.