

В.П. ХАРЧЕНКО, Д.С. САРКИСОВ, П.С. ВЕТШЕВ,  
Г.А. ГАЛИЛ-ОГЛЫ, О.В. ЗАИРАТЬЯНЦ

# **Болезни ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Издательство «Триада-Х»  
Москва, 1998

Авторский коллектив выражает благодарность президенту фирмы «Генезис» Людмиле Федоровне Костриковой за оказание финансовой помощи в издании монографии.

**В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, П.С. Ветшев, Г.А. Галил«Оглы, О.В. Зайратьянц.** Болезни вилочковой железы. М., «Триада-Х», 1998, 232 стр.

ISBN 5-86021-010-4

Авторы книги — известные специалисты в области патологии вилочковой железы.

В книге приводятся результаты собственных наблюдений и анализ известных факторов, касающихся гистофизиологии вилочковой железы, ее возрастной и акцидентной эволюции, клинической морфологии вилочковой железы при аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Большим достоинством книги следует считать клинико-морфологический подход к анализу патологии вилочковой железы.

Книга будет ценным руководством по заболеваниям вилочковой железы для специалистов различного профиля. Монография рассчитана на врачей эндокринологов, иммунологов, онкологов, патологоанатомов, гистологов.

© Коллектив авторов, 1998

© Издательство «Триада-Х», 1998

О «Издательский дом «Успех», 1998

ISBN 5-86021-010-4

Лицензия ЛР № 061911 от 15 декабря 1993 г.

Подписано к печати 01.08.98 г.  
Формат 70x100/16. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Объем 14,5 печ. л.  
Тираж 2 000 экз. Заказ № 368.

Издательство «Триада-Х»,  
тел. 333-70-27

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии  
ИПО Профиздат, 109044, Москва. Крутицкий ват. IS.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ . . . . .	5
<b>ГЛАВА 1. СТРОЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ</b> (О.В. Зайратьянц, А.М. Берщанская) . . . . .	6
1.1. Анатомия и гистология вилочковой железы . . . . .	6
1.2. Эмбриогенез вилочковой железы . . . . .	10
1.2.1. Эмбриогенез эпителиального компонента . . . . .	14
1.2.2. Эмбриогенез лимфоидного компонента . . . . .	15
1.3. Связь гистологического строения с физиологическими особенностями вилочковой железы . . . . .	17
1.3.1. Субкапсулярная зона . . . . .	25
1.3.2. Внутренняя кортикальная зона . . . . .	28
1.3.3. Медуллярная зона . . . . .	31
1.3.4. Внутридольковые периваскулярные пространства . . . . .	36
1.4. Возрастная (физиологическая) инволюция вилочковой железы . . . . .	40
1.5. Акцидентальная инволюция вилочковой железы . . . . .	46
<b>ГЛАВА 2. ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА И АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ</b> (В.П. Харченко, Г.А. Галил-Оглы, П.С. Ветшев, О.В. Зайратьянц) . . . . .	59
2.1. Определение понятий и сущность аутоиммунизации и аутоиммунных болезней . . . . .	59
2.1.1. Этиология и патогенез аутоиммунных болезней . . . . .	61
2.1.2. Классификация аутоиммунных болезней . . . . .	64
2.2. Значение нарушения деятельности вилочковой железы в патогенезе аутоиммунных болезней . . . . .	66
2.2.1. Изменения вилочковой железы при аутоиммунных болезнях . . . . .	68
2.3. Вилочковая железа при генерализованной миастении . . . . .	71
2.3.1. 1-ая форма генерализованной миастении . . . . .	76
2.3.2. П-ая форма генерализованной миастении . . . . .	82
2.3.3. Генерализованная миастения с опухолевыми изменениями вилочковой железы (В.П. Харченко, П.С. Ветшев, Г.А. Галил-Оглы) . . . . .	87
2.4. Вилочковая железа у больных аутоиммунными эндокринопатиями . . . . .	88
2.4.1. Вилочковая железа при диффузном токсическом зобе . . . . .	89
2.4.2. Вилочковая железа при идиопатической болезни Аддисона . . . . .	95
2.4.3. Вилочковая железа при аутоиммунной полиэндокринопатии . . . . .	97
2.5. Патология вилочковой железы у больных ревматическими заболеваниями . . . . .	101
2.5.1. Вилочковая железа при системной красной волчанке . . . . .	102
2.5.2. Вилочковая железа при других ревматических заболеваниях . . . . .	108
2.5.3. Связь изменений вилочковой железы с особенностями клиники и лечения при ревматических заболеваниях . . . . .	115

ГЛАВА 3. МЕТАПЛАЗИЯ И ДИСПЛАЗИЯ ЭПИТЕЛИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, Г.А. Галил-Оглы, А.М. Бершанская, Н.Л.Чазова) . . . . .	124
ГЛАВА 4. ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (органоспецифические) (В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, Г.А. Галил-Оглы, Д.Г. Бальшун) . . . . .	129
4.1. Терминология и классификация . . . . .	129
4.2. Тимомы . . . . .	136
4.2.1. Общая клинико-морфологическая характеристика тимом . . . . .	136
4.2.1.1. Гистологические особенности тимом . . . . .	138
4.2.2. Светлоклеточные тимомы . . . . .	149
4.2.2.1. Светлоклеточные тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой . . . . .	149
4.2.2.2. Светлоклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой . . . . .	153
4.2.3. Темноклеточные тимомы . . . . .	156
4.2.3.1. Темноклеточные тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой . . . . .	160
4.2.3.2. Темноклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой . . . . .	162
4.2.4. Смешанноклеточные тимомы . . . . .	166
4.2.4.1. Полиморфноклеточные тимомы . . . . .	171
4.2.4.2. Гранулематозная тимома . . . . .	171
4.3. Рак вилочковой железы . . . . .	175
ГЛАВА 5. ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, Г.А. Галил-Оглы, Л.А. Алипченко) . . . . .	179
5.1. Карциноиды вилочковой железы . . . . .	179
5.2. Злокачественные лимфомы вилочковой железы . . . . .	185
5.2.1. Злокачественные лимфомы неходжкинского типа . . . . .	185
5.2.2. Лимфогранулематоз вилочковой железы . . . . .	189
5.3. Герминогенные опухоли вилочковой железы . . . . .	193
5.3.1. Терафомы . . . . .	195
5.3.2. Семинома . . . . .	195
5.3.3. Хорионэпителиома . . . . .	196
5.4. Опухоли мягких тканей вилочковой железы . . . . .	198
5.4.1. Периваскулярные опухоли . . . . .	198
5.4.2. Опухоли фиброзной ткани вилочковой железы . . . . .	202
5.4.2.1. Фибромы вилочковой железы . . . . .	202
5.4.2.2. Фибросаркомы вилочковой железы . . . . .	202
5.4.3. Фиброгистиоцитарные опухоли . . . . .	205
5.4.3.1. Злокачественная фиброзная гистиоцитома переднего средостения . . . . .	205
ГЛАВА 6. ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ПРОЦЕССЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, Г.А. Галил-Оглы, И.Е. Сергеев) . . . . .	208
6.1. Ангиофолликулярная лимфома вилочковой железы . . . . .	208
6.2. Кисты вилочковой железы . . . . .	211
6.3. Липома вилочковой железы (тимолипома) . . . . .	211
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	214

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Успехи тимологии — молодой науки, возникшей на стыке трех медико-биологических дисциплин — иммунологии, эндокринологии и общей патологии, окончательно утвердили представление о вилочковой железе как о центральном органе иммунной системы и железе внутренней секреции — общем звене нейроэндокринной и иммунной регуляции. В период внутриутробного развития вилочковая железа оказывает влияние на формирование гипоталамуса, эндокринных и лимфоидных органов. Далее, на протяжении всей жизни, взаимодействие тимико-лимфатической и нейро-эндокринной систем является основой гомеостаза, и нарушение этого взаимодействия служит причиной многих патологических процессов и болезней.

Клиническая морфология вилочковой железы, являясь структурной основой тимологии, ставит своей основной задачей изучение морфологического эквивалента функций вилочковой железы, как иммуно-эндокринного органа, в условиях патологии. Однако эта задача может быть решена лишь при глубоких знаниях анатомии, эмбриогенеза и гистофизиологии вилочковой железы, освещению которых авторы отводят отдельную главу.

Достижения тимологии мало известны широкому кругу врачей. Обобщающие работы по клинике и морфологии вилочковой железы единичны, в основном, посвящены патологии этого органа у детей.

Авторы книги — известные специалисты в области патологии вилочковой железы, в том числе, в области ее онкологических заболеваний, подводят итог многолетних исследований. Клиника и морфология вилочковой железы изучалась авторскими коллективами кафедр факультетской хирургии и патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова, отдела патологической анатомии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, хирургического отдела и отдела патологической анатомии опухолей человека МНИДиХ МЗМП РФ. В своих исследованиях они были ведущими в нашей стране.

В книге приводятся результаты собственных наблюдений и критический анализ известных фактов, касающиеся гистофизиологии вилочковой железы, ее возрастной и акцидентальной инволюции, клинической морфологии вилочковой железы при аутоиммунных болезнях. Широко освещены вопросы клинической онкологии вилочковой железы, гистогенеза ее новообразований. Даны свето-оптические, иммуногистохимические и ультраструктурные характеристики органоспецифических (тимомы, рак) и органонеспецифических опухолей вилочковой железы.

Авторы представляют уникальные данные, расширяющие существующие представления о гистофизиологии и патологии вилочковой железы, представляют глубоко обоснованные клинические и морфологические критерии диагностики и новые классификации неопухолевых изменений вилочковой железы и ее новообразований, удобные для использования в повседневной практической деятельности.

Большим достоинством книги следует считать клинико-морфологический подход к анализу патологии вилочковой железы, ее проблемный характер: авторы критично относятся к интерпретации фактического материала, раскрывают перспективы дальнейшего изучения клинической морфологии вилочковой железы.

Книгу отличает большой объем фактического материала, научная новизна и глубина теоретического анализа в сочетании с практической направленностью исследования. Она будет ценным руководством по заболеваниям вилочковой железы для специалистов различного профиля.

## ГЛАВА 1

### СТРОЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### 1.1. АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вилочковая железа располагается в верхне-передней части грудной полости непосредственно позади рукоятки грудины, плотно прилегая к ней своей передней поверхностью. Она состоит из двух уплощенных в передне-заднем направлении треугольных долей, представленных серо-розовой массой. Доли, как правило, асимметричны, в 2/3 наблюдений левая доля бывает крупнее правой.

У большинства видов животных вилочковая железа состоит из двух отдельных долей, не соединенных между собой. У человека вилочковая железа представляет собой единую структуру, доли окружены капсулой и связаны между собой рыхлой соединительной тканью.

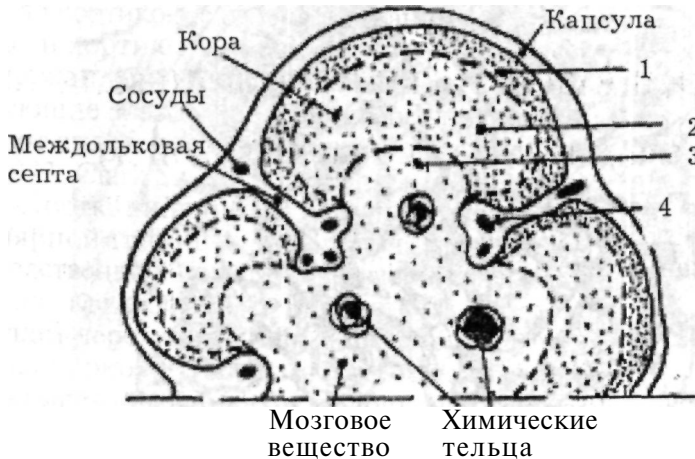
Верхние узкие концы долей у детей обычно выходят за пределы грудной полости, часто заканчиваются на уровне яремной ямки или достигают нижнего полюса щитовидной железы, реже распространяются выше. Расширяясь книзу, вилочковая железа ложится впереди больших сосудов сердца и части перикарда. Ее нижняя граница более стабильна и проходит на уровне основания сердца. Нижняя поверхность железы вплотную прилежит к перикарду. У взрослых шейный отдел железы чаще отсутствует, верхний край находится за рукояткой грудины ниже яремной вырезки, нижний — соответствует второму межреберью или третьему ребру.

Форма органа и дала его название — вилочковая железа. Другое, не менее распространенное название железы — тимус — также связано с ее формой и происходит от слова «thyme» — лист тимьяна, который она, по видимому, напоминала древним анатомам.

Примерно в 25% наблюдений за пределами капсулы основных долей выявляются добавочные, или аберрантные дольки (Goldstein G., Mackay I., 1969). Они могут обнаруживаться вокруг или в толще ткани щитовидной железы, в области миндалин, в мягких тканях шеи, жировой клетчатке переднего, реже — заднего средостения. Чаще эти аномалии наблюдаются у женщин, в основном с левой стороны шеи и средостения. В добавочных дольках вилочковой железы возможно развитие тех же патологических изменений, что и в основной железе (Arya S. et al., 1982; Кемилева З., 1984; Tienblau H. et al., 1984; Bistritzer T. et al., 1985; Gray S., Skandalakis J., 1990; Kendall M., 1990). Наличием добавочных долек объясняют одну из возможных причин неэффективности операции тимэктомии у отдельных больных генерализованной миастенией (Гринцевич И.И., 1989).

Как уже было сказано, вилочковая железа покрыта соединительнотканной капсулой, от которой отходят соединительнотканнные перегородки, или септы, разделяющие ее паренхиму, хотя и неполностью, на дольки

Схема 1. Структурно-функциональные зоны вилочковой железы



Зоны тимической долилки: 1— субкапсулярная, 2—внутренняя кортикальная, 3—медуллярная, 4—внутридолевые периваскулярные пространства.

размерами 0, 2—5 мм (рис. 1, схема 1). В каждой дольке различают корковое и мозговое вещество. Соединительная ткань септ распространяется только до кортико-медуллярной границы долек, в центральной части долек железы ее паренхима остается непрерывной и мозговое вещество одной дольки переходит в мозговое вещество другой (Агеев А.К., 1973; Гусман Б.С., 1975; Кемилева З., 1984; Kendall M., 1990).

Вилочковая железа является эпителиальным органом, ее паренхима представлена трехмерной сетью эпителиальных клеток, отростки которых связаны между собой десмосомальными контактами. По-видимому, эпителиальные клетки образуют подобие синцития, что доказывается следующим экспериментом: инъекция красителя procion yellow в несколько эпителиальных клеток приводит к быстрому прокрашиванию всей сети эпителия коры вилочковой железы (Kendall M., 1986). Промежутки между эпителиальными клетками заполнены клетками лимфоидного ряда, главным образом, Т-лимфоцитами, находящимися на разных стадиях дифференцировки. Лимфоциты вилочковой железы называют также тимоцитами. Они составляют до 90% всех клеток вилочковой железы. Встречается также много клеток мезенхимального происхождения, прежде всего макрофагов и интердигитирующих клеток.

Лимфоциты в дольках имеют тенденцию концентрироваться в областях, примыкающих к соединительнотканым септам, вследствие чего в дольках различается светооптически более темное корковое вещество, густо заполненное Т-лимфоцитами, и более светлое мозговое вещество с меньшей плотностью лимфоцитов. Соотношение лимфоцитов и нелимфоидных клеток в коре равно, примерно, 100:1, в мозговом веществе — 1:20 (Гусман Б.С., 1975). Мозговое вещество отличается также наличием тимических телец (телец Гассалья), которые образованы концентрическими пластами эпителиальных клеток.



Рис. 1. Структурно-функциональные зоны вилочковой железы: соединительнотканые перегородки (указаны стрелками), распространяющиеся до кортико-медуллярной границы, разделяют паренхиму вилочковой железы на дольки. Импрегнация серебром по Фулу. x90.

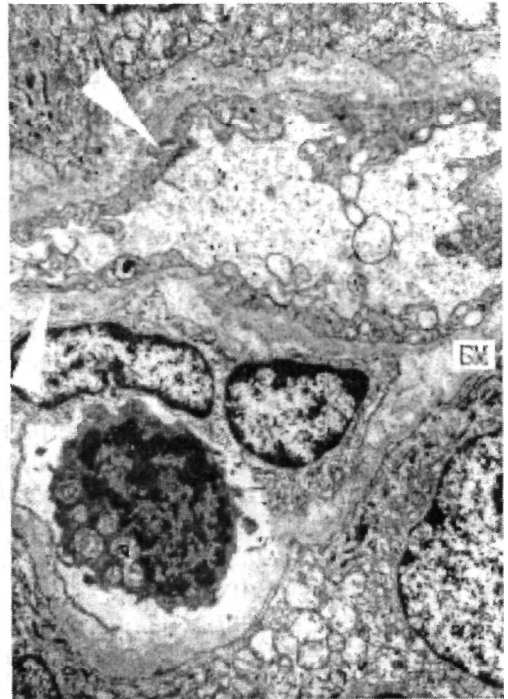
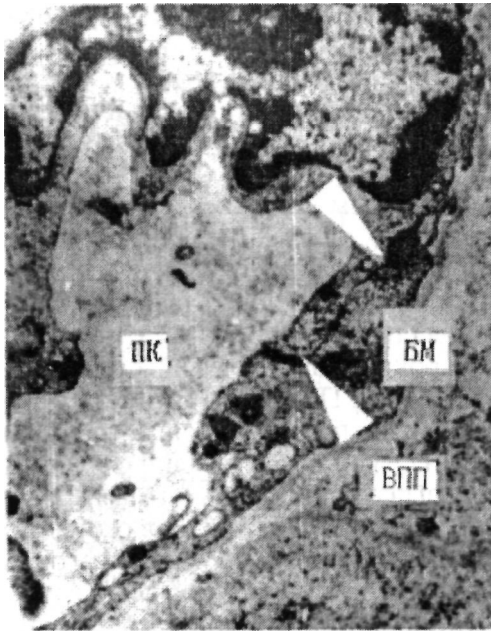


Рис. 2. Сосуды тимической долики.  
а — капилляр коркового вещества с черепицеобразным наложением друг на друга эндотелиальных клеток (клеточные границы указаны стрелками), узким внутридольковым периваскулярным пространством (ВПП). БМ — базальная мембрана, ПК — просвет капилляра. Электроннограмма. x14000.

Рис. 2. Сосуды тимической долики.  
б — капилляр медуллярной зоны. Фенестры, образованные эндотелиальными клетками, указаны стрелками. БМ — базальная мембрана. Электроннограмма. x 10000.

Кровоснабжение вилочковой железы осуществляется многочисленными тимическими артериями, отходящими от внутренней грудной артерии, нижних и верхних щитовидных артерий, подключичной, перикардиальных артерий. Они проникают с разных сторон по междольковым септам до кортико-медуллярной границы. Сосудистых ворот орган не имеет. В области кортико-медуллярной границы от артерий отходят артериолы и, далее, капилляры, возвращающиеся в кору и образующие там анастомозирующие аркады. Венозные сосуды повторяют ход артериальных, но образуют сплетение под капсулой на задней поверхности железы (Агеев А.К., 1973; Clark S., 1963; Siegler R., 1964; Arya S. et al., 1982; Кемилева З., 1984). Посткапиллярные вены локализованы в области кортико-медуллярной границы. Большая часть корковых капилляров переходит непосредственно в подкапсулярные вены, меньшая часть идет в мозговое вещество, где формирует густую сеть, а затем на границе с корковым веществом переходит в посткапиллярные вены. Таким образом, отток крови из коркового и мозгового вещества происходит самостоятельно. При различной патологии вилочковой железы, например, у больных генерализованной миастенией, а по данным отдельных авторов и в норме, обнаруживаются посткапиллярные вены с высоким эндотелием, характерные для паракортикальных (Т-зависимых) зон лимфатических узлов, через которые осуществляется трансэндотелиальная миграция Т-лимфоцитов (Wekerle Y., Mullre-Hermelink H., 1986). Некоторые авторы выделяют две капиллярные сети — поверхностную, в субкортикальной зоне, и внутреннюю — в области кортико-медуллярной границы (Кемилева З., 1986). Костномозговые предшественники Т-лимфоцитов проникают в вилочковую железу либо через сосудистую сеть субкапсулярной зоны, либо на границе коры и мозгового вещества (Kendall M., 1981; Janossy G. et al., 1986).

Строение капилляров коры и мозгового вещества различно: в коре они отличаются утолщенной базальной мембраной, плотным, черепице-подобным расположением эндотелия (рис.2, а), а в мозговом веществе капилляры фенестрированы (рис.2, б), что типично для многих эндокринных желез (Kendall M., 1981; Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986; Kendall M., 1990).

Все внутридольковые сосуды вилочковой железы окружены так называемыми внутридольковыми периваскулярными пространствами (рис.2, а, б) — соединительнотканными прослойками, содержащими различные клеточные популяции — Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, интердигитирующие клетки, как в Т-зависимых зонах лимфатических узлов и селезенки, а также макрофаги, гранулоциты, лаброциты. Внутридольковые периваскулярные пространства (ВПП) отделены от паренхимы тимических долек непрерывной базальной мембраной с прилегающими к ней эпителиальными клетками. Такая структура вилочковой железы расценивается как морфологическое доказательство существования в коре гемато-тимического барьера, непроницаемого, как ранее полагали, для макромолекул или антигенов, циркулирующих в крови (Raviola E., Karnovsky M., 1972; Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986), и необходимого

для изоляции от преждевременной встречи с антигенами созревающих там Т-лимфоцитов. Однако наличие такого барьера в настоящее время вызывает сомнения, получены данные о поступлении антигенов из крови в паренхиму коры вилочковой железы (Nieuwenhuis P. et al., 1988).

Окончательно не решен вопрос о лимфатической системе вилочковой железы. В ее коре лимфатические сосуды отсутствуют, нет и афферентных лимфатических сосудов, в отличие от лимфатических узлов. Эфферентные лимфатические сосуды обнаружены в междольковых соединительнотканых септах. Наличие их в ВПП многими отвергается.

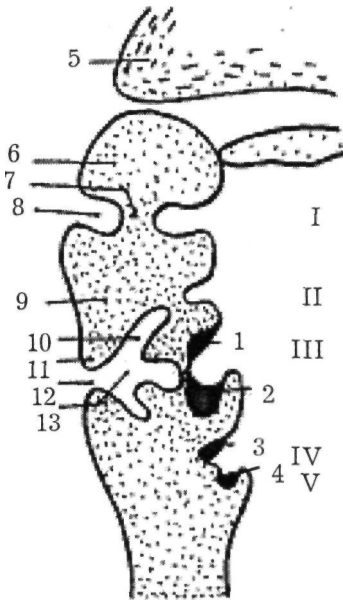
Иннервация вилочковой железы осуществляется от шейных и грудных ганглиев (симпатический отдел вегетативной нервной системы) и диафрагмальных и блуждающих нервов (парасимпатический отдел). Нервы проходят в ткань железы по ходу сосудов. Адренэргические нервные волокна образуют периваскулярные сплетения в коре и в области границы коры и мозгового вещества, а холинэргические — оканчиваются в субкапсулярной зоне коры и также в месте перехода коры в мозговое вещество (Geenen V. et al., 1989; Kendall M., 1990). В вилочковой железе обнаружено чрезвычайно большое количество нервных окончаний, включая фатерпачиниевы тельца, колбы Краузе, структуры, подобные синапсам, с эпителиальными клетками, Т-лимфоцитами, что указывает на важную и еще малоизученную роль вегетативной нервной системы в физиологии вилочковой железы (Агеев А.К., 1973; Кемилева З., 1984; Geenen V. et al., 1989). Полагают, что возможна нервная регуляция продукции тимических гормонов, скорости миграции Т-лимфоцитов, а нейротрансмиттеры (ацетилхолин, норадреналин) могут модулировать дифференцировку Т-лимфоцитов (Bulloch K., 1985; Felten D. et al., 1987; Geenen V. et al., 1989). На лимфоцитах обнаружены  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, рецепторы к ацетилхолину, причем активация  $\alpha$ -адренорецепторов ускоряет созревание Т-лимфоцитов, а  $\beta$ -адренорецепторов — замедляет. Активация симпатической нервной системы приводит к усилению эмиграции Т-лимфоцитов из вилочковой железы, вызывая ее инволюцию (Martin J., 1984). В то же время известно, что активация симпатической нервной системы угнетает, а парасимпатической — активирует иммунную систему (Geenen V. et al., 1989).

## 1.2. ЭМБРИОГЕНЕЗ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вилочковая железа развивается из передней кишки. Она обнаружена только у позвоночных. При изучении ее филогенетического развития установлено, что она появляется в ряду позвоночных раньше лимфатических узлов: последние обнаруживаются только у водоплавающих птиц.

В эмбриогенезе человека вилочковая железа закладывается на 4-й неделе внутриутробного развития, раньше других лимфоидных и эндокринных органов, в виде 2-х тяжей многослойного эпителия, образующихся из вентральной части III и, реже, из дорсальной части IV пар жаберных карманов краниального отдела головной кишки (Хлыстова З.С., 1987; Clark S., 1963; von Gaudecker B., 1986; Gray S., Skandalakis J., 1990).

## Схема 2. Эмбриогенез вилочковой железы



I—V — глоточные (эндодермальные) карманы

1 — нижняя околощитовидная железа, 2 — эндодермальный зачаток вилочковой железы, 3 — верхняя околощитовидная железа, 4 — ультимобронхиальное тельце, 5 — отросток верхней челюсти, 6 — отросток нижней челюсти, 7 — барабанная перепонка, 8 — наружный слуховой проход, 9 — hyoid arch., 10 — вторая эктодермальная глоточная щель, 11 — operculum of hyoid arch., 12 — шейный проток, 13 — цервикальный синус

У эмбрионов длиной 8 мм закладка вилочковой железы представляет собой выпячивание, которое еще у зародыша длиной 11 мм сохраняет связь с жаберным карманом посредством ductus thymico-pharyngeus. Тяжи постепенно теряют полости, быстро увеличиваются в объеме, дистальные концы их сближаются и образуют вместе с зачатками щитовидных и парашитовидных желез и телебронхиальными тельцами так называемый бронхиальный комплекс (схема 2), который к середине 8-й недели жизни эмбриона опускается вниз, в область шеи. В этот период закладка вилочковой железы представлена эпителиальными структурами с элементами первичной мезенхимы, частично происходящими из неврального гребешка. Продолжается увеличение массы закладок, их рост в длину. В течение второго эмбрионального месяца дистальные концы закладок опускаются в область средостения, где и располагаются за грудиной, касаясь, как правило, верхних отделов париетальной части сердечной сорочки. В некоторых случаях ductus thymico-pharyngeus не облитерируется полностью, тогда на его месте остаются кисты, выстланные многослойным плоским или однорядным кубическим эпителием. Такие кисты чаще локализуются на шее, реже в средостении, в их стенках может определяться ткань вилочковой железы (Gray S., Skandalakis J., 1990).

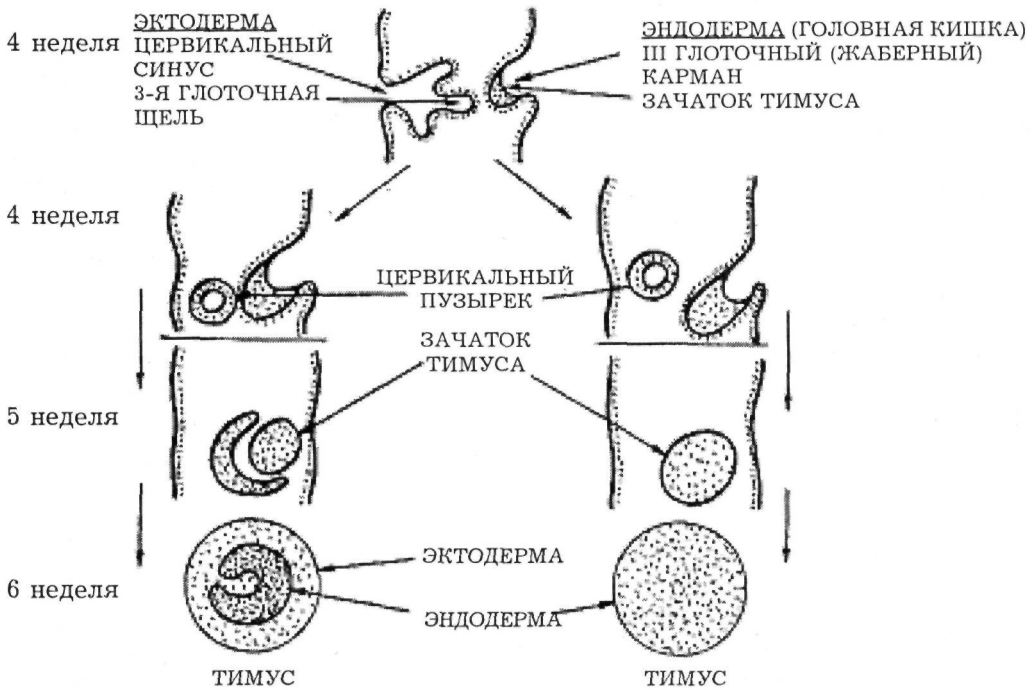
Гистогенез вилочковой железы сложен, до настоящего времени сосуществуют противоречивые мнения о природе эпителия жаберных карманов, а, следовательно, и эпителиальной закладки вилочковой железы. Согласно одним концепциям, эпителий вилочковой железы однороден и имеет либо экто-, либо эндодермальное происхождение (Галустян Ш.Д., 1949; Clark S., 1963; Arya S. et al, 1982; Кемилева З., 1984), согласно другим — его происхождение смешанное, экто-эндодермальное (Jenkin-

son E. et al., 1981; von Gaudecker B., 1986; Nicolas J. et al., 1986). Эти противоречия объясняются, в первую очередь, уникально широкими формообразующими потенциями эпителия краниальной части головной кишки, из которого формируется ряд желез — щитовидная, околощитовидные, вилочковая, а также трахеобронхиальное дерево и легкие, верхний отдел желудочно-кишечного тракта до желудка, то есть образуются качественно различные формы эпителия, от железистого до многослойного плоского, что не характерно для тканей только одного, эндо- или эктодермального генеза (Хлыстова З.С., 1987). Отсюда и возникла гипотеза, предполагающая особый характер эпителия жаберных карманов, в происхождении которого, возможно, принимает участие так называемая прехордальная пластинка, описанная у амфибий, а также, в ряде работ, у человека. Из этой пластинки образуется тканевый зачаток, отличный от эндо- или эктодермы, но единый по своему тканевому происхождению. Особенностью зачатка является способность составляющих его клеток продуцировать гликопротеиды, что сохраняется и в клетках формирующихся из него органов, включая вилочковую железу. Наличие единого тканевого зачатка доказывается экспериментами по пересадке эпителия вилочковой железы в очаг воспаления, в результате чего образуются однотипные, устойчивые пролифераты многослойного эпителия, позже заселяющиеся лимфоцитами (Галустян Ш.Д., 1949).

Не менее убедительные данные доказывают и смешанное, экто-энтодермальное происхождение эпителиальной закладки вилочковой железы (схема 3). В основе этой концепции лежат наблюдения над мышами линии «nude» с аплазией вилочковой железы. У них, вследствие эктодермальной дисгенезии, отсутствует пролиферация эктодермальных клеток глоточной щели, а энтодермальный зачаток вилочковой железы, представленный железистоподобными структурами, не заселяется лимфоцитами и быстро атрофируется (von Gaudecker B., 1986). Таким образом, высказывается предположение, что эктодермальные клетки глоточной щели на 23 сутки внутриутробного развития зародыша человека контактируют с энтодермальным эпителием III пары жаберных карманов, а на 6—7 неделях эктодермальные клетки окружают снаружи энтодермальный зачаток вилочковой железы (Jenkinson E., 1981). Тем не менее, ни одна из этих концепций не может утвердиться окончательно, так как не хватает светооптических, иммунологических и ультраструктурных данных об эпителиальных клетках закладки вилочковой железы человека на ранних этапах ее внутриутробного развития, до 8—10-й недели эмбриогенеза. Более достоверные доказательства могли бы быть получены при иммуноморфологических исследованиях закладки вилочковой железы на ранних этапах эмбриогенеза с помощью антигенных маркеров тканей эндо- и эктодермального происхождения, но в настоящее время такими данными мы не располагаем.

Однако установлено, что в более поздние сроки по периферии тяжелой эпителии закладки на базальной мембране располагаются призматические клетки, богатые рибосомами, гликогеном и гликозаминогликанами, а ближе к центру — клетки полигональной формы с отростками, образующие сеть и содержащие меньше рибосом и гликогена. Пролиферируют, в

Схема 3. Эмбриогенез вилочковой железы человека



основном, периферические эпителиальные клетки. Для них электронно-микроскопически характерны крупные округлые ядра с неконденсированным хроматином, 1–2 ядрышка, расположенные центрально, а в цитоплазме, богатой гликогеном, встречаются свободные рибосомы, единичные профили шероховатой эндоплазматической сети, немногочисленные митохондрии. Центральные клетки имеют ядра меньших размеров, более конденсированный хроматин, ядрышки тесно прилежат к ядерной мембране, немногочисленные органеллы в цитоплазме собраны в компактные группы. Последний тип клеток тождествен эндодермальному эпителию жаберных карманов. На этом основании делается вывод об отличии периферических эктодермальных клеток от центральных эндодермальных клеток (von Gaudecker B., 1986). Однако те же отличия можно объяснить разной степенью дифференцировки эпителия, тем более, что пролиферируют в основном периферические, менее дифференцированные клетки. В культуре тканей также не удается разделить и изолировать две субпопуляции эпителия вилочковой железы, хотя, например, из медуллярных эпителиальных клеток выделяют самостоятельные линии медуллярного эпителия и клеток тимических телец (Shier K., 1981; Itoh T. et al., 1982; Nicolas J. et al., 1986).

На настоящее время убедительно доказано лишь следующее. Начиная с 8–10 недели эмбриогенеза, а также в постнатальный период, действительно существуют по меньшей мере два типа эпителиальных клеток

вилочковой железы, возможно, различного гистогенеза, отличающиеся по светооптическим, ультраструктурным и антигенным характеристикам. Эти отличия частично сохраняются в органоспецифических опухолях вилочковой железы — тимомах. Субкапсулярные, отдельные внутрикорковые эпителиальные клетки и клетки тимических телец — так называемые «светлые» клетки, представляют собой одну линию, вероятно, эктодермального генеза, а часть внутрикорковых и медуллярные — известные как «темные» клетки, — другую, вероятно эндодермального генеза (von Gaudecker В., 1986).

На ранних стадиях развития закладка вилочковой железы сходна с закладкой любой другой эпителиальной железы. Примерно до 8-й недели развития она остается чисто эпителиальной. Далее начинаются ее сложные преобразования. Эпителий закладки при этом начинает постепенно приобретать сетчатую структуру. В петлях сети появляются первые лимфоциты. Плотность сети в центральных и периферических участках неодинакова, в связи с чем уже в закладке вилочковой железы эмбриона 9—10 недель (40—50 мм) можно различить корковое и мозговое вещество. Так как формирование основных структур вилочковой железы происходит в период с 7 по 12 неделю эмбриогенеза (Хлыстова З.С., 1987; von Gaudecker В., 1986), то этот период является для вилочковой железы критическим.

### **1.2.1. Эмбриогенез эпителиального компонента вилочковой железы**

Вышеописанные морфологические признаки периферических и центральных эпителиальных клеток закладки вилочковой железы сохраняются до 9 недели эмбриогенеза. Как показали исследования мышей линии «nude», у которых не формируется эктодермальный эпителий, именно он ответственен за выработку гуморальных факторов, приатекующих в вилочковую железу пре-Т-лимфоциты из фетальной печени.

С 12 недели эмбриогенеза из периферических, вероятно, эктодермальных, эпителиальных клеток образуются так называемые светлые, или кортикальные, эпителиальные клетки, а из центральных, по-видимому, эндодермальных клеток — темные, или медуллярные. Различия между этими субпопуляциями клеток устойчиво сохраняются в течение всего пре- и постнатального существования вилочковой железы (von Gaudecker В., 1986).

Цитоплазма периферических эпителиальных клеток становится светлее благодаря уменьшению содержания рибосом, гликогена, тонофиламенты в ней немногочисленны, ядра остаются с малоконденсированным хроматином, центрально расположенными 1—2 ядрышками. Центральные расположенные клетки принимают веретеновидную форму, в их цитоплазме накапливаются тонофиламенты, полирибосомы, ядра приобретают овальную форму с умеренно конденсированным вдоль кариолеммы хроматином. Оба типа клеток соединяются друг с другом десмосомами, прослеживается их связь с базальной мембраной.

К 17 неделе, когда заканчивается вращение мезенхимы и сосудов, окончательная перегруппировка клеточных элементов, светлые клетки рас-

полагаются по периферии долек в субкапсулярной зоне по ходу базальной мембраны, вдоль базальных мембран, отграничивающих ВПП в глубине долек, а также именно они, вероятно, формируют тимические тельца мозгового вещества. Центральные темные клетки остаются в мозговом веществе и, частично, проникают во внутреннюю кортикальную зону. В это же время иногда появляются железистоподобные структуры, которые чаще описываются в постнатальной вилочковой железе. Группы темных клеток образуют межклеточные вакуоли, стенки которых, нередко с микроворсинками, формируются цитоплазматическими мембранами соседних темных эпителиальных клеток. Значение этих структур остается неясным, предполагается их участие в секреторных процессах, но не связанных с продукцией пептидных тимических гормонов (von Gaudecker В., 1986).

Начало иммиграции в вилочковую железу и созревание в ее паренхиме Т-лимфоцитов, появление вакуолей в цитоплазме эпителиальных клеток и данные о продукции тимических гормонов указывает, что эндокринная активность эпителия железы появляется не позже 6—7 недель эмбриогенеза (Хлыстова З.С., 1987; von Gaudecker В., 1986). Она, по-видимому, возрастает к моменту рождения, и вилочковая железа плода может своими гормонами замещать их дефицит у матери, так как они хорошо проходят через плаценту (Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989).

Формирование первых телец Гассалья начинается на 11—12 неделе, когда часть светлых эпителиальных клеток мигрирует в мозговое вещество, давая начало клеткам тимических телец (von Gaudecker В., 1986). В дальнейшем количество телец быстро увеличивается и на 7 месяце внутриутробного развития общий объем телец в 5 раз превышает объем всей закладки органа у эмбриона 3 месяцев.

Особый тип эпителиоидных клеток — миоэпителиальные, или миоидные, появляется уже с 8 недели эмбриогенеза. Эти клетки немногочисленны и вначале локализуются ближе к центру долек, позднее, в основном, в мозговом веществе (Janossy G. et al., 1986). Их функциональное значение остается неясным.

### **1.2.2. Эмбриогенез лимфоидного компонента вилочковой железы**

Примерно одновременно с появлением эпителиальной закладки вилочковой железы на 4—5 неделях внутриутробного развития в печени эмбриона появляется около 1 % лимфоидных клеток, несущих ряд антигенов Т-лимфоцитов. Эпителий вилочковой железы к этому времени уже начинает секретировать в кровь тимические гормоны (Хлыстова З.С., 1987). Однако, не исключено, что появление первых Т-лимфоцитов связано с материнскими тимическими гормонами и интерлейкинами, которые легко проходят через трофобласт (Zatz M., Goldstein A., 1985; Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989). Первые лимфоидные клетки появляются в вилочковой железе на 7 неделе эмбриогенеза. Считается, что существует определенный механизм аттракции предшественников Т-лимфоцитов в виде гуморального фактора, отличного от тимических гормонов, синтезируемого эпителием вилочковой железы. Предполагают наличие на пре-Т-лимфо-

цитах определенных хоминг-рецепторов для поступления в вилочковую железу (Ярилин А.А. и соавт., 1986; Reichert V. et al., 1986). Заселение вилочковой железы лимфоидными клетками-предшественниками происходит волнообразно, с определенным ритмом и продолжается постнатально (Kendall M., 1981). Стволовая клетка под влиянием микроокружения, тимических гормонов, интерлейкинов проходит этап предварительного созревания в фетальной печени, а с 5-го месяца внутриутробного развития — уже в костном мозге, давая начало претимическому предшественнику Т-лимфоцитов, пока еще гипотетической клетке.

Морфология этой клетки неизвестна, обсуждается вопрос о степени ее дифференцировки. В вилочковой железе такие клетки характеризуются пиронинофилией цитоплазмы, крупными размерами, округлым крупным ядром с неконденсированным хроматином, 1—2 ядрышками. В цитоплазме хорошо развит пластинчатый комплекс, много полирибосом. Они несут на мембране рецепторы к  $C_3$ -фракции комплемента, а постнатально в их ядрах определяется высокий уровень активности терминальной дезокси-нуклеотидилтрансферазы. Локализуются эти бластные лимфоидные клетки в субкапсулярной зоне коры вилочковой железы (Хлыстова З.С., 1987; von Gaudecker B., 1986). Ближе к центру дольки располагаются клетки с ультраструктурными признаками незрелых Т-лимфоцитов. До 12 недели внутриутробного развития лимфоцитов больше в центральной части эпителиальной закладки вилочковой железы, количество клеток с митозами равномерно по всей ее территории, а соотношение лимфоцитов и их предшественников одинаково на всей площади эпителиальных долек. С 13—14 недели малые лимфоциты собираются преимущественно в центре долек, образуя мозговое вещество и глубокие зоны коры, а крупные бластные формы лимфоидных клеток остаются в субкапсулярной зоне. Помимо уже описанных лимфоидных предшественников, в субкапсулярной зоне появляются пре-Т-лимфоциты, которые характеризуются крупными ядрами с неровными контурами, слабо конденсированным хроматином, широкой цитоплазмой с полирибосомами, митохондриями, единичными мелкими лизосомами, хорошо развитым пластинчатым комплексом. Появляются также и малые лимфоциты с округлыми ядрами с частично конденсированным вдоль кариолеммы хроматином и с узким ободком цитоплазмы с единичными органеллами (Хлыстова З.С., 1987; von Gaudecker B., 1986). Число лимфоцитов в вилочковой железе растет наиболее быстро в периоды с 12 по 15 недели и с 18 по 22 недели. При этом число Т-лимфоцитов среди них с 12 недели составляет около 80—85% и не меняется до рождения. С 12 недели начинается заселение Т-лимфоцитами периферических лимфоидных органов по мере их созревания, начиная с селезенки. Число В-лимфоцитов в вилочковой железе составляет около 1% и мало меняется в дальнейшем до рождения (Хлыстова З.С., 1987).

Одновременно с первыми лимфоцитами на 7—8 неделе в закладку вырастают узкие капилляры, через стенки которых и мигрируют пре-Т-лимфоциты. Обильная васкуляризация вилочковой железы начинается примерно с конца 4 месяца эмбриогенеза. Сосуды вырастают в ткань вилочковой железы по ходу мезенхимальных септ. К 17 неделе септы дости-

гают кортико-медуллярной границы, здесь они колбообразно расширяются, начинается формирование ВПП. Одновременно с процессом вставания мезенхимальных септ субкапсулярный слой эпителия долек вилочковой железы заворачивается и окружает эти септы, таким образом, формирующиеся ВПП также оказываются окруженными слоем эпителиальных клеток. После образования ВПП дальнейшая миграция Т-лимфоцитов осуществляется только через последние.

Заселение стромы и паренхимы вилочковой железы клетками мезенхимального происхождения также происходит в этот период. В мозговое вещество путем диапедеза мигрируют предшественники интердигитирующих клеток — клетки системы мононуклеарных фагоцитов, крупные, с изрезанным или округлым ядром, светлой цитоплазмой с множеством отростков, содержащей единичные профили шероховатой эндоплазматической сети, немного лизосом и фаголизосом.

Таким образом, все структурные компоненты вилочковой железы обнаруживаются уже на 12 неделе развития эмбриона. В фетальном периоде отмечается несколько пиков роста как самой железы, так и отдельных ее компонентов. Масса вилочковой железы в 12 недель составляет 24, 5 мг, к 13—15 неделям она достигает 131 мг и продолжает увеличиваться до рождения, но особенно быстрый рост наблюдается в 19—24 недели. К 30 неделе масса железы достигает 4626 мг (Хлыстова З.С., 1987). При этом, если до 22 недели корковое вещество преобладает над мозговым, то пик роста железы в следующий период вызван наличием уже двух активных зон клеточной пролиферации, как субкапсулярной, так и медуллярной, куда при вставании мезенхимы проникли субкапсулярные эпителиальные клетки, и связан с нарастанием количества и объема тимических теллец, дающих пики роста в возрасте 18—20 и 27—28 недель. К моменту рождения доношенного плода вилочковая железа структурно и функционально сформирована полностью (Хлыстова З.С., 1987; Arya S. et al., 1982; von Gaudecker B., 1986) и имеет следующие характеристики: масса органа в среднем 15—20 г (зависит от массы тела новорожденного), дольки паренхимы крупные, дифференцированы на более широкую кору и относительно узкое мозговое вещество, содержащее тимические тельца, имеются узкие междольковые септы и ВПП, расширяющиеся в области кортико-медуллярной границы.

### **1.3. СВЯЗЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Вилочковая железа является центральным лимфоидным органом. На ранних стадиях онтогенеза она контролирует и направляет структурное и функциональное созревание иммунокомпетентной ткани, на более поздних — обеспечивает сохранность и целесообразность иммунологических реакций.

Известно, что функция любого органа, и вилочковая железа не является исключением, находится в тесной зависимости от его строения. Ана-

лиз физиологии вилочковой железы принято проводить, основываясь на клеточных популяциях, образующих ее паренхиму, указывая при этом, в каких зонах расположены те или иные структуры. Однако клеточные популяции вилочковой железы отличаются большим многообразием.

Главными компонентами вилочковой железы являются лимфоидный и эпителиальный. Эпителиальный компонент в свою очередь подразделяется на две клеточные популяции — светлых и темных клеток, с устойчивыми различиями и, вероятно, соответственно экто- и эндодермального происхождения (Janossy G. et al., 1986; Kristin H., 1989). Каждая из этих популяций, в свою очередь, подразделяется на несколько субпопуляций, имеющих свои структурные и функциональные особенности.

Предложено много различных классификаций клеточных субпопуляций эпителия вилочковой железы, основанных, главным образом, на ультраструктурных и иммуногистохимических признаках (Галил-Оглы Г.А. и соавт., 1988; Clark S., 1963; Arya S. et al., 1982; Nicolas J. et al., 1986). Например, согласно классификации van de Wijngaert F. et al. (1984) и Kendall M. et al. (1985) выделяется 6 ультраструктурных типов эпителиальных клеток вилочковой железы: I тип — светлые субкапсулярные и периваскулярные клетки, II тип — светлые клетки коры и мозгового вещества, III тип — «промежуточные» клетки коры и мозгового вещества (часть клеток II и III типов являются клетками-«няньками»), IV тип — темные клетки внутренней кортикальной и медуллярной зон, V тип — «недифференцированные» темные клетки медуллярной зоны, VI тип — крупные медуллярные клетки (по-видимому, светлые, с них начинается формироваться тимическое тельце) (Kendall M., 1990).

Г.А. Галил-Оглы с соавт. (1988) описывают в вилочковой железе следующие ультраструктурные разновидности эпителиальных клеток:

Клетки первого типа имеют вытянутую или треугольную форму, они формируют непрерывный слой, лежащий на базальной мембране под капсулой и вокруг сосудов кортикальной зоны (рис. 3а). Ядра в этих клетках овальные, размерами 10х5 мкм, с инвагинациями, умеренной маргинацией хроматина и крупным ядрышком. В их цитоплазме хорошо развита шероховатая эндоплазматическая сеть, встречаются пучки тонофиламентов, пиноцитозные пузырьки, электронногаустные гранулы диаметром 15—20 нм, вакуоли.

Клетки второго типа обнаруживаются в корковой зоне, они имеют звездчатую форму, округлые ядра диаметром до 12 мкм с 1—2 ядрышками, малоконденсированным хроматином. Эти клетки могут быть двух- и многоядерными. Цитоплазма их образует тонкие многочисленные отростки, содержит немногочисленные тонофиламенты, мультивезикулярные тельца, вакуоли, короткие профили шероховатой эндоплазматической сети, хорошо развитый пластинчатый комплекс Гольджи, электронно-плотные гранулы. Второй вид эпителиальных клеток нередко содержит в своей цитоплазме лимфоциты (феномен эмperiополезиса), а их отростки тесно прилегают к другим лимфоцитам (рис. 3б).

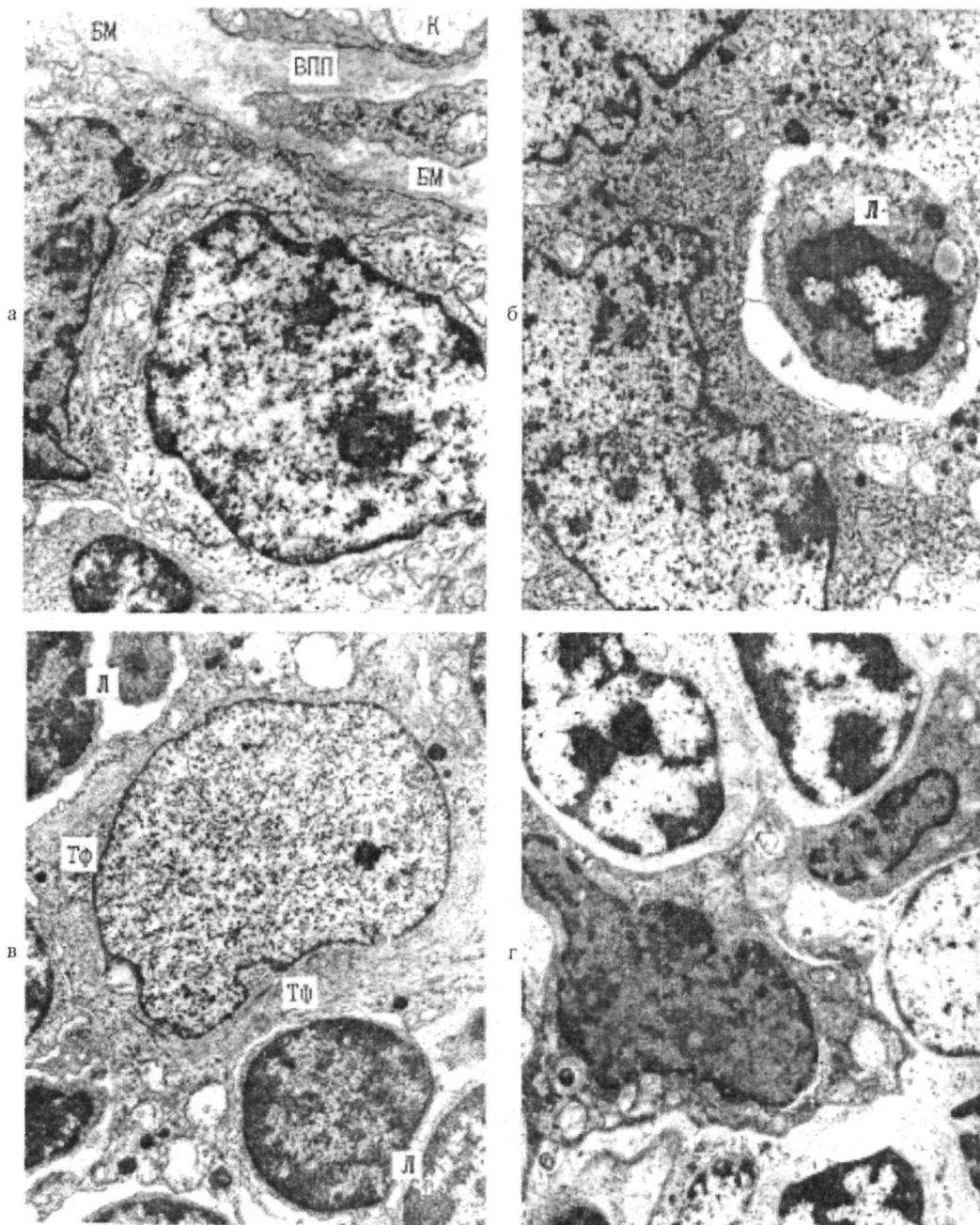


Рис. 3. Ультраструктура эпителиальных клеток вилочковой железы.

- а — клетки 1 типа, формирующие непрерывный слой, лежащий на базальной мембране (БМ). ВПП — внутридольковое периваскулярное пространство. К — капилляр. Электроннограмма.  $\times 14500$ .
- б — клетка 2 типа — клетка-«нянька», в цитоплазме которой содержится лимфоцит (Л). Электроннограмма.  $\times 15000$ .
- в — клетка 3 типа, между ее отростками расположены лимфоциты (Л), в цитоплазме много тонофиламентов (ТФ). Электроннограмма.  $\times 14000$ .
- г — клетки 4 типа с темной, оптически плотной цитоплазмой и длинными отростками. Электроннограмма.  $\times 15000$ .

Клетки третьего типа сходны со вторым, но имеют несколько меньший объем цитоплазмы и более длинные отростки, их оптическая плотность колеблется в широких пределах, в цитоплазме много тонофиламентов, митохондрий (рис. 3в).

Четвертый тип — это темные клетки, которые встречаются во внутренней кортикальной и медуллярной зонах, они характеризуются веретенообразной формой и длинными отростками (рис. 3г). Ядра их овальные, средний диаметр составляет 5—10 мкм, плотность хроматина различна, цитоплазма богата тонофиламентами, митохондриями. Описаны также темные клетки треугольной формы с ядром диаметром 3—6 мкм, вакуолизированной цитоплазмой, нередко с липидными включениями.

Клетки пятого типа обнаруживаются в медуллярной зоне, они сходны с клетками четвертого типа, но с большим объемом цитоплазмы, частично редуцированными отростками, непостоянной базальной мембраной (рис. 4а). В цитоплазме этих клеток много полирибосом, относительно хорошо развита гладкая и шероховатая эндоплазматическая сеть, содержатся различные вакуоли, единичные лизосомы.

Клетки шестого типа встречаются преимущественно вокруг телец Гас-саля и образуют эти тельца. Они отличаются полигональной формой, крупными ядрами диаметром до 15 мкм с маргинально конденсированным хроматином, большим количеством тонофиламентов в цитоплазме, собирающихся в грубые пучки (рис. 4б). Некоторые из описанных клеток постепенно накапливают пучки тонофиламентов, кератин, а в дальнейшем подвергаются дегенеративным изменениям.

Седьмой тип представлен клетками с крупными интрацитоплазматическими вакуолями, внутренняя поверхность которых имеет микроворсинки (рис. 4в), а в просвете содержится умеренно электронно-плотное содержимое. Восьмой — имеет микроворсинки на поверхности клетки и образует межклеточные кисты и железистоподобные структуры (рис. 4г).

Клетки 1, 2, 3, 6, 7 и 8 типов, предположительно, с учетом данных об эмбриогенезе вилочковой железы, относятся к популяции светлых и имеют эктодермальное происхождение, клетки 4 и 5 типов — к темным и, следовательно, предполагается их эндодермальное происхождение.

Эпителиальные клетки вилочковой железы образуют сетевидный остов. Общими ультраструктурными признаками всех эпителиальных клеток является наличие тонофиламентов в цитоплазме и десмосомальных контактов между клетками. Филаменты бывают двух типов: промежуточные филаменты цитоскелета толщиной 8—11 нм и тонкие филаменты актина толщиной 4—6 нм. Промежуточные филаменты собираются в пучки тонофиламентов, связанные с десмосомами. Тонкие филаменты формируют субмембранную сеть, могут также объединяться в пучки. Наиболее крупные пучки тонофиламентов имеются в клетках тимических телец, наименее — в субкапсулярном эпителии (Janossy G. et al, 1986).

Другой особенностью многих эпителиальных клеток является наличие в их цитоплазме вакуолей различной величины, с гладкими стенками или с микроворсинками, с электронно-прозрачным или с различной плотностью содержимым. Предложен ряд классификаций таких вакуолей (Кеп-

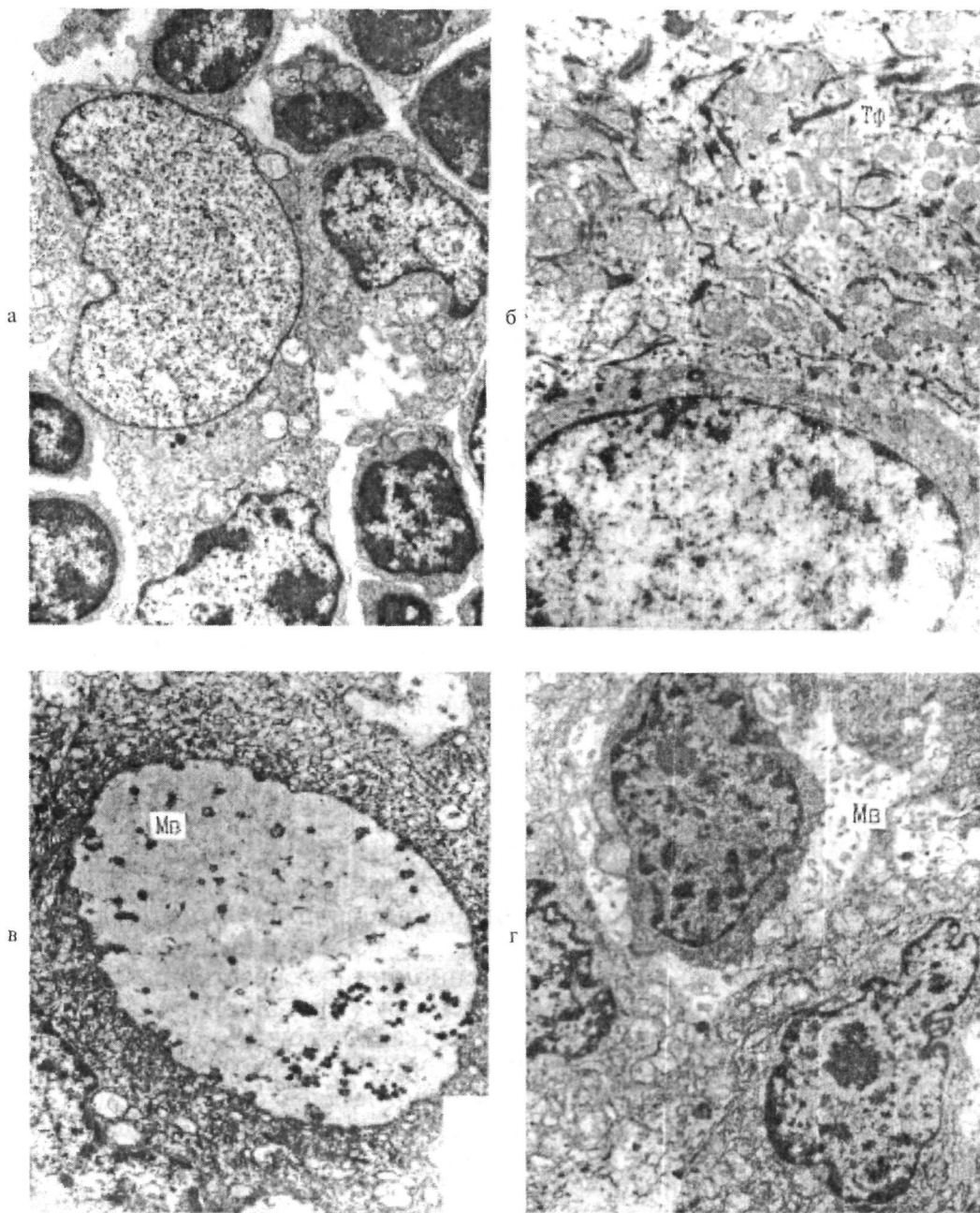


Рис. 4. Ультраструктура эпителиальных клеток вилочковой железы (продолжение),  
 а — эпителиальные клетки 5 типа с частично редуцированными отростками.

Электроннограмма. x 13000.

б — клетка 6 типа: грубые пучки тонофиламентов (ТФ) в цитоплазме клетки.

Электроннограмма. x 18000.

в — интрацитоплазматическая вакуоль с микроворсинками (Мв) в цитоплазме клетки 7 типа.

Электроннограмма. x18000

г — микроворсинки (Мв) на поверхности эпителиальной клетки 8 типа. Электроннограмма. x12000.

dall M., 1981; Arya S. et al., 1982; Higley H. et al., 1984). Доказано, что тимические гормоны локализованы именно в различных вакуолях, а не в электронно-плотных гранулах, как это считалось ранее (Schmitt D. et al., 1980; Auger C. et al., 1982; Savino W. et al., 1984). При этом установлено, что субкапсулярные клетки продуцируют местнодействующие тимические гормоны, главным образом,  $\alpha$ -,  $\beta_3$ - и  $\beta_4$ -тимозины, тимопоэтин, а медулярные — дальнедействующие, которые секретируются в кровь, например, тимулин и ряд других (Hirokawa R. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986). При ингибировании секреции тимических гормонов по принципу обратной связи вакуоли расширяются, в них накапливается электронно-плотный материал и миелоноподобные тельца (Nabarra V., Andrianarison J., 1987). При иммуногистохимическом исследовании гормоны в таких клетках перестают выявляться (Bach J.-F., Dardeune M., 1990). Наоборот, при падении уровня тимических гормонов в крови (химического сывороточного фактора) через определенное время увеличивается число эпителиальных клеток, содержащих вакуоли, и уровень тимических гормонов в крови повышается (Savino W. et al., 1983; Bach J.-F., Dardeune M., 1990). В тех же вакуолях обнаруживают много цинка, так как он входит в комплекс с тимическим сывороточным фактором (тимулином), одним из тимических гормонов, который неактивен без цинка (Savino W. et al., 1986).

В просвете вакуолей с микроворсинками и межклеточных кист клеток 7 и 8 типов содержатся гликозаминогликаны, дающие PAS-положительную реакцию. Значение этих клеток неясно, участие в продукции тимических гормонов отвергается, по крайней мере полипептидные гормоны вилочковой железы там не выявляются (Henry K., 1981; Janossy G. et al., 1986). По-видимому, их функция состоит в синтезе для мембран Т-лимфоцитов определенных гликозаминогликанов, например, сиаловых кислот, которые, как полагают, встраиваются в мембраны Т-лимфоцитов при их созревании (Nabarra V., Andrianason J., 1987). Некоторые из таких клеток содержат пептиды, реагирующие с антителами к внутриплазматическому фрагменту ос-субъединицы ацетилхолинового рецептора. Эти пептиды, молекулярной массой 45 и 156 КД удалось выделить из культуры клеток тимом и, по-видимому, именно они перекрестно реагируют с антителами к ацетилхолиновому рецептору (Kirchner T. et al., 1988; Marx A. et al., 1989). В настоящее время из ткани вилочковой железы и из сыворотки крови выделено более 40 различных биологически активных веществ, которые, как полагают, продуцируются в основном эпителиальными клетками железы. Эти вещества чаще относятся к полипептидам, хотя некоторые являются гликопротеидами и даже стероидными соединениями. Их подробные обзоры представлены Ю.И.Гриневич, В.Ф.Чеботаревым (1989), М.Kendall (1981), J.-F.Bach et al. (1990), A.Goldstein et al. (1983). Из всех полученных веществ только 4—8 полипептидов отвечают критериям гормонов и только они расцениваются как истинные гормоны вилочковой железы:  $\alpha$ -,  $\alpha_5$ -,  $\alpha_7$ -,  $\beta_3$ - и  $\beta_4$ -тимозины (и предшественник — протимозин, обнаруженный в эпителии вилочковой железы), тимопоэтин, тимический гуморальный фактор, тимический сывороточный фактор (табл.1).

**Основные тимические гормоны**  
(по Гриневич Ю.А., Чеботареву В.Ф., 1989;  
Bach J.-F., 1983; Goldstein A., 1985)

Название	Характеристика	Воздействие
Тимопоэтин	Полипептид, масса 5562 Д	Влияет на пре-Т-лимфоциты, блокирует нервно-мышечную передачу
Тимический гуморальный фактор	Полипептид, масса 3200 Д	Активирует Т -лимфоциты
Тимический фактор Х	Полипептид, масса 4200 Д	Восстанавливает число Т-лимфоцитов крови, усиливает ГЗТ
Тимический сывороточный фактор (тимулин)	Нанопептид, масса 857 Д	Влияет на разные этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, на дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов
ос,-тимозин	Полипептид, масса 3108 Д	Влияет на ранние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, на дифференцировку Т-хелперов
а <sub>7</sub> -тимозин	Полипептид, масса 2500 Д	Влияет на дифференцировку Т-супрессоров, на поздние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов
Р <sub>4</sub> -тимозин	Полипептид, масса 4982 Д	Влияет на ранние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов
а-протимозин	Выделен из эпителиальных клеток вилочковой железы	Предшественник а <sub>1</sub> - и а <sub>2</sub> - тимозинов

Согласно предположению J.-F. Bach (1983), различные тимические гормоны влияют на Т-лимфоциты в определенной последовательности, соответственно локализации их продукции в разных зонах вилочковой железы. Вначале на пре-Т-лимфоцит действует тимопоэтин, затем Р<sub>3</sub>- и Р<sub>4</sub>-тимозины, после — а<sub>1</sub>-, а<sub>5</sub>- и а<sub>7</sub>-тимозины и, наконец, тимический сывороточный фактор.

Особой популяцией клеток вилочковой железы являются клетки APUD-системы. Располагаются они во всех зонах долек, особенно их много в медуллярной зоне (Arga S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986). Однако неясно, локализуются они непосредственно в паренхиме или в ВПП. Эти клетки продуцируют самые разные гормоны: сомататин, нейротензин, паратгормон, кальцитонин, АКГУ, кортикотропин-рилизинг фактор и др. Их происхождение связывают с энтодермальными клетками вилочковой

железы, так как APUD-клетки сохраняются у мышей линии «nude» (Muller-Hermelink H. et al., 1986). Кроме того, антиген нейроэктодермальных клеток —  $A_2B_3$  — обнаружен в субкапсулярных эктодермальных эпителиальных клетках, клетках-«няньках», причем в тех, которые продуцируют одновременно а-тимозин и тимопозитин (Geenen V. et al., 1989), а также в единичных медуллярных клетках. Выше уже говорилось, что в таких клетках в цитоплазме можно видеть электронно-плотные гранулы. В клетках вилочковой железы выявлены также хромогранин А — протеин секреторных гранул, нейрон-специфическая енолаза (в клетках-«няньках»). Такие нейропептиды, как окситоцин, вазопрессин, нейрофизин, продуцируются в кератин-содержащих субкапсулярных и медуллярных эпителиальных клетках и даже в клетках-«няньках» (Geenen V. et al., 1989). Продукция нейропептидов падает в ходе возрастной инволюции вилочковой железы. Функция APUD-клеток недостаточно ясна, вероятно, они участвуют в регуляции деятельности различных структур вилочковой железы и ее взаимодействии с другими органами и системами. В то же время, нейропептиды могут принимать участие процессах дифференцировки Т-лимфоцитов, так как на последних имеются к ним рецепторы: вазопрессин усиливает их митотическую активность, окситоцин ускоряет окисление глюкозы Т-лимфоцитами (Geenen V. et al., 1989).

Эпителиальные клетки и клетки мезенхимального происхождения из системы мононуклеарных фагоцитов создают в вилочковой железе так называемое микроокружение, обеспечивающее созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов. Структурно-функциональной единицей вилочковой железы в настоящее время считается ячейка сети эпителиальных клеток, содержащая лимфоциты и макрофаги и прилегающий участок ВПП с сосудами и клетками мезенхимального происхождения (Clark S., 1963; Kendall M, 1981). Разные авторы выделяют различные структурно-функциональные зоны в коре и мозговом веществе вилочковой железы. Общепринятым является выделение 4-х зон (см. схему 1): 1) субкапсулярная зона, где происходит пролиферация и начинается дифференцировка предшественников Т-лимфоцитов; 2) внутренняя кортикальная зона, где осуществляется созревание и дальнейшая дифференцировка Т-лимфоцитов; 3) медуллярная зона (мозговое вещество), содержащая зрелые Т-лимфоциты; 4) внутридольковые периваскулярные пространства (ВПП) коры и мозгового вещества, отграниченные базальной мембраной от собственно паренхимы вилочковой железы, своего рода «транспортные пути» для зрелых лимфоцитов, мигрирующих из внутренней кортикальной и медуллярной зон, и клеток мезенхимального происхождения (Clark S., 1963; Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al, 1986; Kristin H., 1989).

Выделение отдельной кортико-медуллярной зоны на границе коры и мозгового вещества, где по мнению некоторых авторов происходит основная миграция Т-лимфоцитов (Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989; Van Ewijk W., 1984), неоправдано, так как на этом уровне и расположены

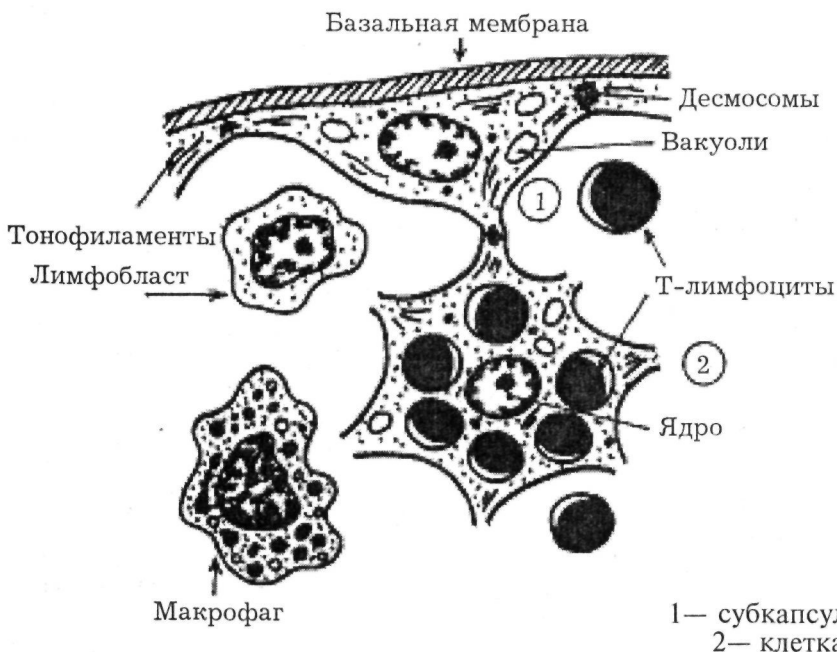
расширения ВПП, через которые мигрируют Т-лимфоциты, других особых структур в участках соприкосновения коры и мозгового вещества не найдено. Вследствие этого в настоящее время следует выделять именно ВПП как 4-ю зону долек вилочковой железы (Janossy G. et al., 1986).

### 1.3.1. Субкапсулярная зона

Субкапсулярная зона расположена непосредственно под базальной мембраной долек и занимает примерно 1/4 часть ширины коры. Она представлена сетью светлых эпителиальных клеток, в ячейках которой расположены лимфоидные клетки, представленные пре-Т-лимфоцитами (ранними тимоцитами) и лимфобластами, а также многочисленные макрофаги (схема 4).

Эпителиальные клетки субкапсулярной зоны светооптически крупные, с округлыми светлыми ядрами и светлой узкой цитоплазмой. При ультраструктурном исследовании в субкапсулярной зоне обнаружены клетки 1, 2 и 3 типа по классификации Г.А. Галил-Оглы и соавт. (1988). Первый тип клеток формирует непрерывный слой, лежащий на базальной мембране (см. рис.3, а) и являющийся компонентом гемато-тимического барьера. Клетки второго типа являются клетками-«няньками», которые впервые были выделены из коры вилочковой железы мыши и описаны Н.Wekerle, V.Ketelson (1980). Позднее они были обнаружены и в вилочковой железе человека (Ritter M. et al., 1981). Клетки-«няньки» отличаются более круп-

Схема 4. Субкапсулярная зона вилочковой железы



ными размерами и могут содержать в своей цитоплазме до 100 и более лимфоцитов, из которых 30—50% находятся в фазе митоза. Первый тип эпителиальных клеток субкапсулярной зоны экспрессирует антигены цитокератинов, АД (ганглиозид, антиген нервных и нейроэндокринных клеток) (Geenen V. et al., 1989), Thy-1, слабо HLA-DR-положительны. В цитоплазматических вакуолях этого типа клеток содержится много тимических гормонов, в частности, а-, $\beta$ -, ( $\beta_3$ -,  $\beta_4$ -тимозины, влияющие на ранние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, тимопоэтин, влияющий на пре-Т-лимфоциты и блокирующий нервно-мышечную передачу, тимический сывороточный фактор, оказывающий влияние на разные этапы дифференцировки Т-лимфоцитов. Предполагается, что клетки первого типа продуцируют полипептид массой 1000 Д — хемоаттрактант для пре-Т-лимфоцитов (Slimane S. et al., 1983; Kendall M., 1990). Гистохимически эти клетки отличаются положительной реакцией на 5'-нуклеотидазу, отрицательной — на щелочную фосфатазу, (3-глюкуронидазу и неспецифическую эстеразу (Hirokawa K. et al., 1983; Janossy G. et al., 1986; Muller-Hermelink H. et al., 1986).

Клетки-«няньки» характеризуются антигенами цитокератинов, Thy-1 1-го (А, В, С) и 2-го (DR) классов системы HLA, однако неизвестно, содержат ли они тимические гормоны (Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986; Janossy G. et al., 1986).

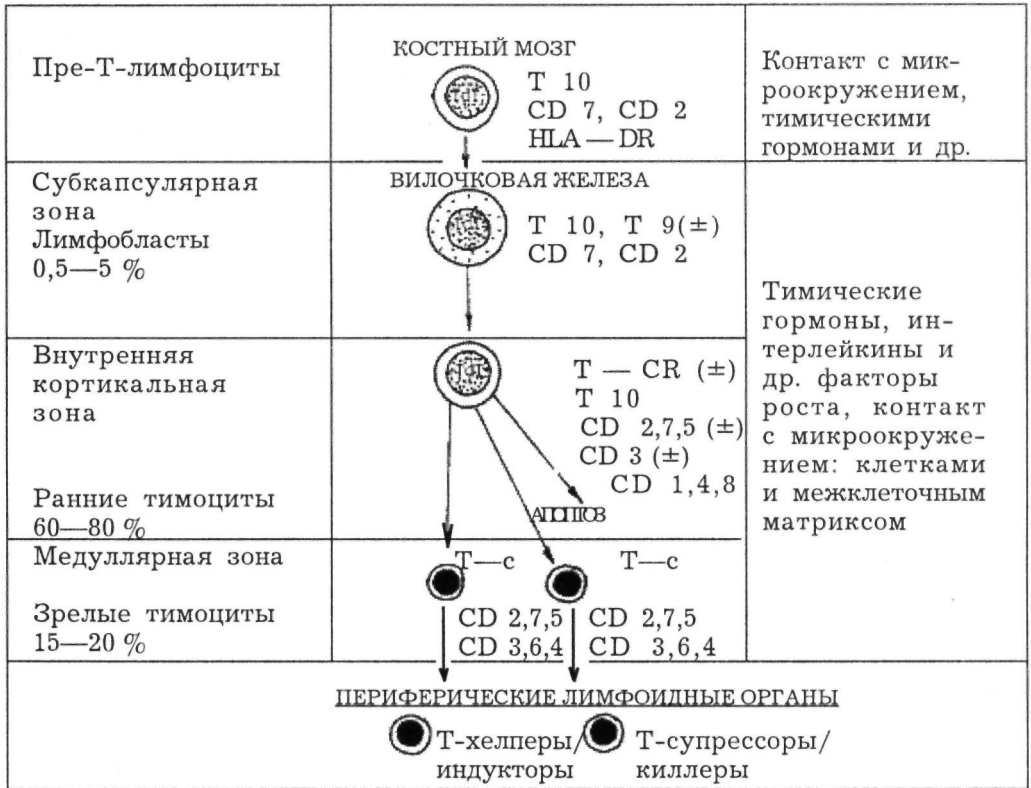
Лимфоциты субкапсулярной зоны составляют 0,5—5% всех лимфоцитов вилочковой железы, среди них преобладают крупные лимфобласты. По антигенному составу они соответствуют пре-Т-лимфоцитам (схема 5, табл. 2) и несут на мембране антигены Т 10, CD 2, CD 7, слабо CD 5 — положительны, кортизол- и радиорезистентны. В ядрах большинства этих лимфоцитов отмечается выраженная активность терминальной дезокси-нуклеотидилтрансферазы. Кортикальные лимфоциты не имеют общего маркера Т-клеток CD 3 и лишены антигенов HLA.

Лимфоциты внутри клеток-«нянек» относятся к малым кортизон- и радиочувствительным незрелым Т-лимфоцитам (ранним тимоцитам), для которых характерны антигены CD 2, CD 1, CD 7 и CD 5. Однако примерно 2—6 лимфоцитов в каждой клетке-«няньке» имеют фенотип Т-хелперов (CD 4) и способны, как и зрелые Т-хелперы, продуцировать интерлейкин 2. Установлено, что блокада HLA-DR антигенов на эпителиальных клетках вилочковой железы ингибирует продукцию именно Т-хелперов, а не Т-супрессоров (Andrews P. et al., 1985). В субкапсулярной зоне находятся также макрофаги, способные осуществлять фагоцитоз. В их цитоплазме содержатся PAS-положительные и липидные включения. Макрофаги могут выделять интерлейкин 1 и простагландины (Janossy G. et al., 1986).

Сосудисто-мезенхимальный компонент субкапсулярной зоны представлен капиллярами с толстой базальной мембраной и узкими перикапиллярными пространствами с единичными зрелыми Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, макрофагами, лаброцитами и др.

Гистологическое, электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое изучение субкапсулярной зоны позволяет определить ее функциональное значение. Принято считать, что предшественники Т-лимфо-

**Схема 5. Дифференцировка Т-лимфоцитов человека**  
 (по А.Н. Чередееву, Л.В. Ковальчук, 1989, G. Janossy et al., 1986,  
 C. Penit, 1987, H. Schuurman, L. Kater, 1990)



Примечания: характеристика антигенов Т-лимфоцитов дана в табл. 2;  
 TdT — Terminal deoxynucleotidil Transferase.

цитов, иммигрировавшие из костно-мозговых пространств, проникают в вил очковую железу в области кортико-медуллярной границы и после контакта там с макрофагами получают сигнал к пролиферации, а затем поступают в субкапсулярную зону (Гриневич Ю.И., Чеботарев В.Ф., 1989; Kyewski V. et al., 1986). Роль субкапсулярной зоны и заключается в создании условий для пролиферации и начальных этапов созревания пре-Т-лимфоцитов. Основными факторами микроокружения, которое создает эти условия, в субкапсулярной зоне являются тимические гормоны, преимущественно местнодействующие, обеспечивающие переход Т-лимфоцитов к дальнейшим этапам дифференцировки, а также интерлейкины, особые факторы роста, выделяемые самими лимфоцитами. Важное значение имеет прямой мембранный контакт, осуществляемый в клетках-«няньках». Предполагается, что макрофаги участвуют только в активации пролиферации пре-Т-лимфоцитов, так как выделяемые ими монокины, например, интерлейкин I, влияют на созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов только на более поздних

**Маркеры субпопуляций Т-лимфоцитов в вилочковой железе  
(по Schuurman H.-J., Kater L., 1990)**

CD и TdT	Пре-Т-лимфоциты (в костном мозге)	Лимфобласты (субкапсулярная зона)	Малые (ранние) тимоциты коры)	Средние (зрелые) тимоциты медуллярной зоны)		Периферические Т-лимфоциты	
				1/3	2/3	1/3	2/3
CD 1			+				
CD 2	+	+	+	+	+	+	+
CD 3			±	+	+	+	+
CD 4			+		+		+
CD 5				+	+	+	+
CD 6				+	+	+	+
CD 7	+	+	+	+	+	+	+
CD 8	+		+	+		+	
CD 25	+						
CD 38	+	+	+				
TdT	+	+	+				

Примечания: CD - clusters of differentiation;  
TdT - Terminal deoxynucleotidil Transferase

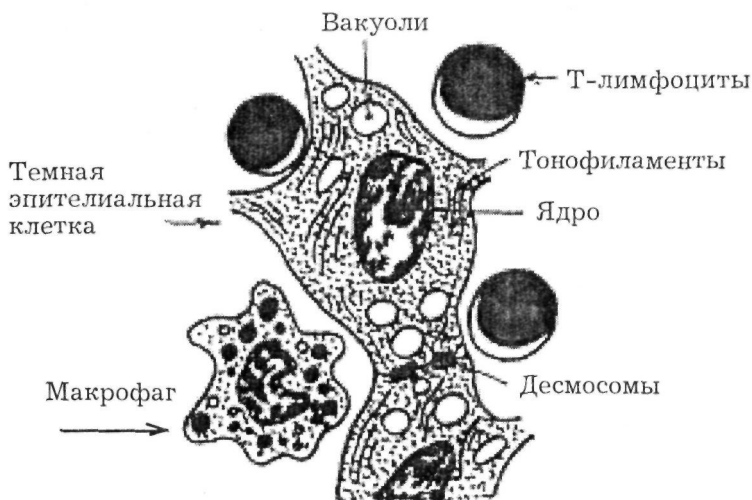
стадиях (Zatz M., Goldstein A., 1985; Janossy G. et al., 1986). Макрофаги также фагоцитируют погибающие лимфоциты.

### 1.3.2. Внутренняя кортикальная зона

Эпителиальный остов внутренней кортикальной зоны образован как светлыми, так и темными эпителиальными клетками, по своей ультраструктуре соответствующими 3 и 4 типу по классификации Г.А. Галил-Оглы и соавт. (1988). Клетки -«няньки» в этой зоне отсутствуют. Темные клетки располагаются ближе к медуллярной зоне. Отростки клеток соединены между собой десмосомальными контактами и образуют широкопетлистую сеть (схема б), в ячейках которой расположены лимфоциты. При этом могут быть участки с относительно густой сетью эпителиальных клеток и участки, где эпителиальные клетки практически отсутствуют. Такие участки предложено называть «резервуарами» для Т-лимфоцитов коры (VanEwijkW., 1984).

Иммуногистохимически эпителиальные клетки внутренней кортикальной зоны характеризуются экспрессией антигенов 1-го (А, В, С) и 2-го (DR) классов системы HLA, слабой реакцией с антителами к цитокератинам, чаще не содержат тимических гормонов. Во внутренней кортикальной зоне содержится до 60—80% всех лимфоцитов вилочковой железы.

Схема 6. Внутренняя кортикальная зона вилочковой железы



Популяция лимфоцитов этой зоны неоднородна (см. схему 5, таблицу 2). Большая часть их несет антигены Т 10, CD 2, CD 7, CD 1, CD 4 и CD 8 («двойные позитивные» CD 4+ и CD 8+) (см. табл. 2), в их ядрах нередко отмечается активность терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы. Одновременно встречаются отдельные «двойные негативные» (CD 4- и CD 8-) лимфоциты, а также лимфоциты, характеристика которых сходна с характеристикой лимфоцитов субкапсулярной зоны, и зрелые лимфоциты с антигенами либо CD 4 (Т-хелперы-индукторы), либо CD 8 (Т-киллеры/супрессоры). Эти зрелые лимфоциты в большинстве своем несут уже хоминг-рецепторы для миграции в Т-зависимые зоны периферических лимфоидных органов (Ярилин А.А. и соавт., 1986; Reichert R. et al., 1986; Janossy G. et al., 1986). Такие рецепторы обнаруживаются у 1–3% Т-лимфоцитов вилочковой железы, причем 70% из них — это зрелые лимфоциты внутренней кортикальной и медуллярной зон.

Как уже говорилось, популяция лимфоцитов этой зоны гетерогенна, возможно, что она представлена особой линией или даже несколькими особыми субпопуляциями (Daculsi R. et al., 1982; Van Ewijk W., 1984). Однако противоречия в исследованиях фенотипа кортикальных лимфоцитов частично объясняются тем, что антигены появляются сначала в их цитоплазме и только затем на мембране клетки, поэтому результаты иммуногистохимических работ и мембранного анализа не совпадают (Janossy G. et al., 1986).

Важной особенностью дифференцировки лимфоцитов в этой зоне является формирование у них Т-клеточного рецептора к антигену, который представляет собой комплекс гликопротеинов, состоящий из 5 субъединиц —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ . Вначале экспрессируется фрагмент из  $\beta$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$  субъединиц, известный как кластер CD 3, позже — из  $\alpha$  и  $\beta$  (3 субъединицы), названный Т-cell Receptor (Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В., 1989).

Макрофаги внутренней кортикальной зоны аналогичны субкапсулярным. Это крупные клетки, содержащие липиды, богатые лизосомами и фаголизосомами (Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986). Особенно много их ближе к кортико-медуллярной границе.

Функциональное значение внутренней кортикальной зоны состоит в дальнейшей дифференцировке поступающих из субкапсулярной зоны ранних тимоцитов (см. схему 5). Полагают, что здесь происходит отбор и элиминация аутоагрессивных Т-лимфоцитов. Созревшие аутоотолерантные лимфоциты либо мигрируют из вилочковой железы через ВПП в области кортико-медуллярной границы, либо переходят в медуллярную зону (Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986). Новые генерации лимфоцитов появляются в вилочковой железе каждые 6—9 часов. В экспериментах у мышей показано, что в сутки в вилочковую железу поступает 0, 01% от общего числа всех ее лимфоцитов, «рождается» в ней 30%, подвергается гибели в коре 29% и эмигрирует 1% (Scollay R., 1982; Chen W.-F. et al., 1983). Механизм гибели лимфоцитов и ее причины остаются неясными. По сути это — пример апоптоза с последующим фагоцитозом макрофагами обломков клеток (Лушников Е.Ф., Загребин В.М., 1987). Показано также, что часть ДНК погибших лимфоцитов коры быстро поступает в центры тимических телец (Blau J., 1973). Установлено, что апоптозу подвергаются лимфоциты, экспрессирующие низкомолекулярный фрагмент кластера CD 45. Высказана гипотеза, что причиной апоптоза лимфоцитов является их задержка на пути миграции через внутреннюю кортикальную зону при наличии рецепторов, делающих их способными к аутоагрессии. Это приводит к тому, что созревание лимфоцитов замедляется, недостаточно активированные ферментные системы утилизации предшественников ДНК не справляются с накоплением в клетке токсичных пуриновых дезоксинуклеотидов и наступает «отравление» и апоптоз лимфоцита. На скорость миграции Т-лимфоцитов влияют эпителиальные клетки, расположенные в этой зоне и несущие на мембране антигены системы HLA 1-го и 2-го классов (Janossy G. et al., 1986), а также, возможно, антигены различных высокоспециализированных тканей организма, обнаруженные в этих клетках (Белецкая Л.В., Гнездицкая Э.В., 1980; Гнездицкая Э.В. и соавт., 1984).

Созревание лимфоцитов во внутренней кортикальной зоне происходит под влиянием прямого контакта с эпителиальными клетками и, возможно, с макрофагами, а также под влиянием тимических гормонов (хотя в этой зоне они практически не вырабатываются), интерлейкинов 1, 2, 3 и 4, простагландинов. Оно заключается в окончательной антигеннезависимой дифференцировке и становлении аутоотолерантности Т-лимфоцитов (Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989; Janossy G. et al., 1986). Однако высказывается мнение, что последние этапы дифференцировки Т-лимфоциты завершают в медуллярной зоне (Janossy G. et al., 1986). Между тем, обнаружение в крови «двойных негативных» (CD 4— и CD 8—) или «двойных позитивных» (CD 4+ и CD 8+) лимфоцитов указывает на возможность эмиграции этих клеток непосредственно из внутренней

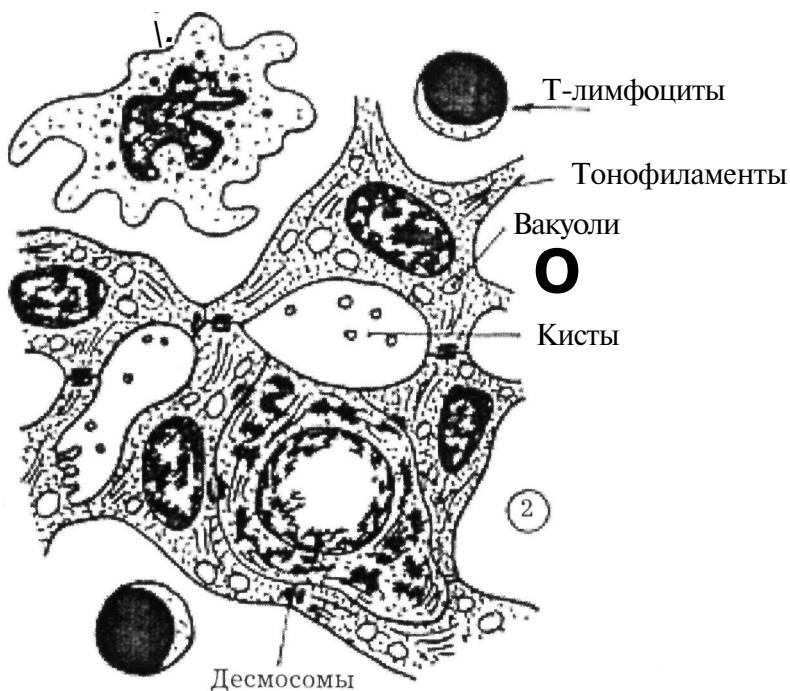
кортикальной зоны, минуя последние этапы созревания. Хотя, не исключено, что «двойные негативные» лимфоциты функционируют как НК-клетки (нормальные киллеры) — большие гранулярные лимфоциты, существенно отличающиеся от других лимфоидных клеток (Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В., 1989). В крови могут обнаруживаться и иммунологически незрелые кортикальные лимфоциты. Например, с помощью моноклональных антител в крови плода и новорожденного выявляются незрелые лимфоциты, несущие антигенные дифференцировки CD 1 (T 16), а также CD 2, T 10 и Tii.

### 1.3.3. Медуллярная зона

Мозговое вещество долек состоит из густой сети крупных эпителиальных клеток, образующих небольшие ячейки (схема 7). Количество Т-лимфоцитов меньше, чем в коре, зато медуллярная зона отличается большим числом клеток мезенхимального происхождения — интердигитирующих клеток и макрофагов. В медуллярной зоне расположены тимические тельца (тельца Гассала).

Схема 7. Медуллярная зона вилочковой железы

Интердигитирующая клетка



1 — медуллярные  
эпителиальные клетки;  
2 — клетки тимических телец

Основная масса клеток, образующих сеть медуллярной зоны, представлена на светооптическом уровне темными эпителиальными клетками, ультраструктура которых соответствует 5 типу по классификации Г.А.Галил-Оглы и соавт. (1988). Как указывалось в разделе, посвященном эмбриогенезу вилочковой железы, эти клетки относятся к темным эпителиальным клеткам. Также как темные клетки внутренней кортикальной зоны, они являются отдельной субпопуляцией, вероятно, эндодермального происхождения.

В медуллярной зоне светооптически определяются и более крупные светлые эпителиальные клетки, окружающие местами ВПП и формирующие тимические тельца. Ультраструктурно они соответствуют клеткам 6, 7 и 8 типов. Клетки тимических телец, как и субкапсулярные, относятся к светлым, эктодермального генеза. Однако, в отличие от субкапсулярных, они не влияют на созревание Т-лимфоцитов, как это было показано в культуре ткани вилочковой железы (Shier K., 1981; Itoh T. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986; Nabarra B., Andrianason J., 1987).

Образование тимического тельца начинается с укрупнения светлой эпителиальной клетки, накопления в ней тонофиламентов и кератина (рис. 5а). На нее начинают наслаиваться ближайшие, по-видимому, также светлые эпителиальные клетки, в цитоплазме которых увеличивается количество кератина, редуцируются органеллы. Далее центральная часть тимического тельца подвергается некрозу, в образовавшемся детрите прослеживаются фрагменты ядер погибших центрально расположенных клеток, а периферические уплощаются и формируют как бы полость кисты. Цикл изменений заканчивается гиалинозом, а позже обызвествлением содержимого тимического тельца (рис. 5б). В некоторых случаях объем детрита в просвете тельца может увеличиваться, тогда стенки его разрываются и содержимое оказывается свободно лежащим в паренхиме мозгового вещества (рис. 5в). В последующем оно утилизируется макрофагами. По мере своего образования тимические тельца нередко сливаются между собой, одно крупное включает в себя несколько мелких или между ними формируются как бы мостики. После лизиса центральной части в просвете получившейся кисты часто можно видеть лимфоциты, макрофаги, даже нейтрофилы, причем остается неясным, каким путем они туда попадают. В просвете тимических телец обнаруживают вещества, введенные в кровь, а также специально меченную ДНК кортикальных Т-лимфоцитов вилочковой железы, накапливающуюся после апоптоза последних (Blau J., 1973). Количество тимических телец с возрастом увеличивается. Будучи обызвествленным, тимическое тельце долго сохраняется, даже уже после полного замещения дольки вилочковой железы жировой клетчаткой (Агеев А.К., 1973; Гусман Б.С., 1975; Хлыстова З.С., 1987; Kendall M., 1981; Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986).

Значение тимических телец остается до настоящего времени неясным, установлено, что к продукции тимических гормонов, как ранее полагали, они не имеют отношения (Хлыстова З.С., 1987; Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986).

Клетки тимических телец отличаются высокой активностью лизосомальных ферментов, слабой активностью сукцинат- и лактодегидрогеназ,

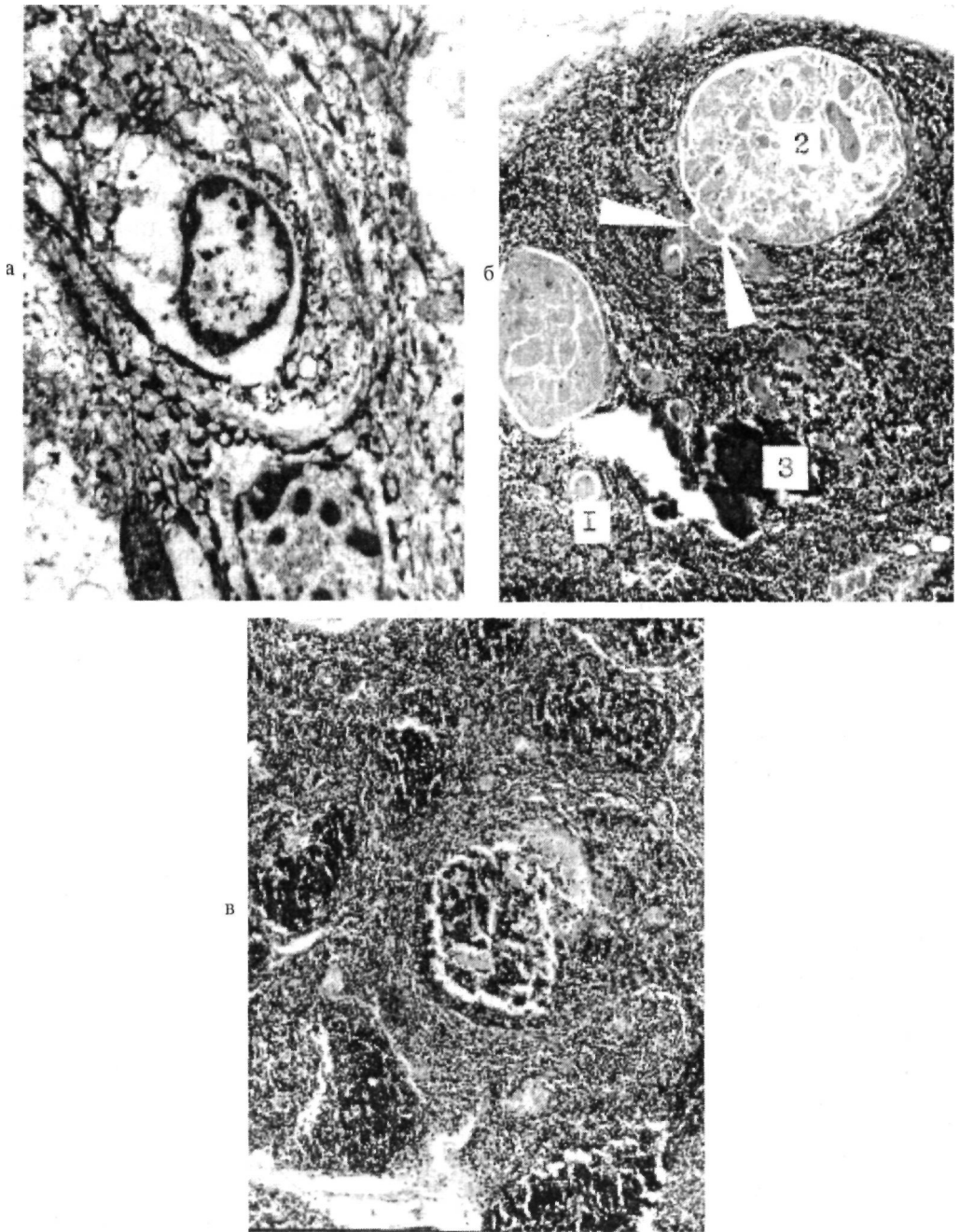


Рис. 5. Цикл превращения тимических телц.

а — ультраструктурная организация тимического телца: концентрические наложения эпителиальных клеток с грубыми пучками тонофиламентов и кератином в цитоплазме. Электроннограмма.  $\times 12000$ .  
 б — мелкие тимические телца с гликолизом содержимого (1), гигантские кистоподобные телца с детритом (2), сливающиеся с более мелкими (стрелки), обызвествленное тимическое телце (3).

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

в — разрыв внешнего слоя эпителиальных клеток и выход содержимого в паренхиму тимической дольки. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

а также умеренной активностью 3-глюкуронидазы (Гусман Б.С., 1975; Hirokawa K. et al., 1983). Последняя не выявлена в других медуллярных клетках.

Предполагаемая ранее связь тимических телец с сосудами — кровеносными или лимфатическими, не подтвердилась (Shier K., 1981; Janossy G. et al., 1986). В культуре ткани вилочковой железы тимические тельца активно формируются при образовании избытка клеток в ограниченном пространстве (Itoh T. et al., 1982), совершают ротационные движения и пульсируют, как показала киносъемка в фазовом контрасте (Гусман Б.С., 1975).

Иммуногистохимически темные медуллярные эпителиальные клетки отличаются наличием антигенов 1-го и, в меньшей степени, 2-го классов системы HLA, а также различных цитокератинов. Клетки тимических телец в первую очередь характеризуются антигенами цитокератинов. Тимические гормоны, в их числе  $a_5$ - и  $a_7$ -тимозины, тимический сывороточный фактор, содержатся в большом количестве в темных эпителиальных клетках, но не найдены в клетках тимических телец (Savino W. et al., 1982, 1984; Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986).

Помимо эпителиальных клеток в мозговом веществе обнаружены так называемые миоэпителиальные, или миоидные клетки (Itoh T. et al., 1969). Они немногочисленны, локализованы нередко рядом с тимическими тельцами, иногда собраны в пучки. Электронно-микроскопически определяются как округлой формы клетки с центрально, реже эксцентрично расположенным ядром и большим числом обычно хаотично расположенных пучков миофиламентов в цитоплазме. Иногда можно видеть короткие Z-линии. В удлинённых миоидных клетках пучки миофиламентов ориентированы вдоль длинной оси. Могут встретиться клетки с признаками как миоидных, так и эпителиальных клеток (Janossy G. et al., 1986).

Иммуногистохимически эти клетки реагируют не с антителами к актину гладкомышечных клеток, а с антителами к миозину поперечно-полосатых мышц, к десмину, несут ацетилхолиновые рецепторы на своей мембране (Wekerle H. et al., 1978; Kirchner T. et al., 1988). Ацетилхолиновые рецепторы, связывающие  $\alpha$ -бунгаротоксин, реагирующие с антителами к цитоплазматической и наружной частям  $\alpha$ -субъединицы ацетилхолинового рецептора, имеются в ткани вилочковой железы только у миоидных клеток (Kirchner T. et al., 1988). Выделяют два подтипа этих клеток: с Thy-I антигеном, удлинённой формы, и без Thy-I антигена, кубоидальные. Биологическая роль миоидных клеток не выяснена, комплексы с лимфоцитами они не образуют.

Основными клетками мезенхимального происхождения медуллярной зоны следует считать интердигитирующие клетки. Их количество в медуллярной зоне велико, располагаются они между темными эпителиальными клетками (Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986). Электронно-микроскопически они отличаются крупным ядром с неправильными контурами, широкой цитоплазмой с длинными отростками, небольшим числом органелл, в том числе лизосом и фаголизосом, однако в них обнаруживаются гранулы Бирбека (Birbeck) (Kendall M., 1990). Отсут-

ствии тонофиламентов и десмосом позволяет при электронной микроскопии отличать их от эпителиальных клеток.

Гистохимически ферментный спектр интердигитирующих клеток близок к макрофагам. Иммуногистохимически они характеризуются антигенами RFD 1 (но не RFD 7, как макрофаги), HLA-DR, иногда CD 1 (только до 5% клеток, в отличие от клеток Лангерганса кожи, которые близки им по происхождению и функциям) (Janossy G. et al., 1986). Они секретируют интерлейкин I, простагландины E2, F2 и другие, участвующие в процессах дифференцировки Т-лимфоцитов. Вокруг них нередко можно видеть розетки из Т-лимфоцитов, причем большинство лимфоцитов относится к цитотоксичным Т8-лимфоцитам (Epstein H. et al., 1985; Kyewski B. et al., 1986; Fink P. et al., 1984). *In vitro* около 25% интердигитирующих клеток может образовывать розетки с незрелыми Т-лимфоцитами при помощи рецептора к С3-фракции комплемента (El Rouby F. et al., 1985; Papiernik M. et al., 1983).

В медуллярной зоне также много макрофагов, особенно ближе к кортико-медуллярной зоне. Иммуногистохимически они характеризуются антигенами RFD 7, а не RFD 1, как интердигитирующие клетки. Макрофаги богаты лизосомами и фаголизосомами, продуцируют интерлейкин I и другие монокины (Janossy G. et al., 1986). Основной функцией их является, по-видимому, фагоцитоз и, возможно, участие в дифференцировке Т-лимфоцитов, осуществляемое благодаря монокинам, например, особому фактору тимических макрофагов (Beller D., Unanue E., 1980).

Медуллярная зона отличается от кортикальной, вероятно, отсутствием гемато-тимического барьера, так как в ней найдены фенестрированные капилляры, а эпителиальные клетки не образуют сплошного слоя по ходу базальных мембран вокруг ВПП (Kendall M., 1981; Janossy G. et al., 1986).

Т-лимфоциты медуллярной зоны составляют 15—20% всех лимфоцитов вилочковой железы (Van Ewijk W., 1984; Janossy G. et al., 1986). В своем большинстве они имеют зрелый фенотип и функционально активны (см. схему 5). Они представляют собой иммунокомпетентные клетки-тимоциты, поступающие в кровотоки. Зрелые (медуллярные) тимоциты имеют маркеры CD 3, CD 5, CD 4, CD 8 (см. табл.2) и антигены HLA 1-го и 2-го классов. Однако в медуллярной зоне встречаются также отдельные Т-лимфоциты с незрелым, кортикальным фенотипом. Полагают, что в мозговом веществе накапливаются созревшие Т-лимфоциты из коры, они кортизол- и радиорезистентны и могут рециркулировать. Согласно другим гипотезам, Т-лимфоциты коры представляют собой либо рециркулирующие Т-лимфоциты, поступающие из крови, либо — отдельную субпопуляцию. В любом случае, они рециркулируют, и миграция их происходит в области кортико-медуллярной границы через ВПП (Van Ewijk W., 1984; Janossy G. et al., 1986).

Различаются Т-лимфоциты с антигенами CD 2,7,5 и 3,4,6, то есть Т-хелперы/индукторы, и другая линия — с антигенами CD 2, 7, 5 и 3, 8, 6, то есть Т-супрессоры/киллеры. Соотношение хелперных клеток к супрессорным в вилочковой железе (Т4:Т8) равно 2-3:1, как в крови.

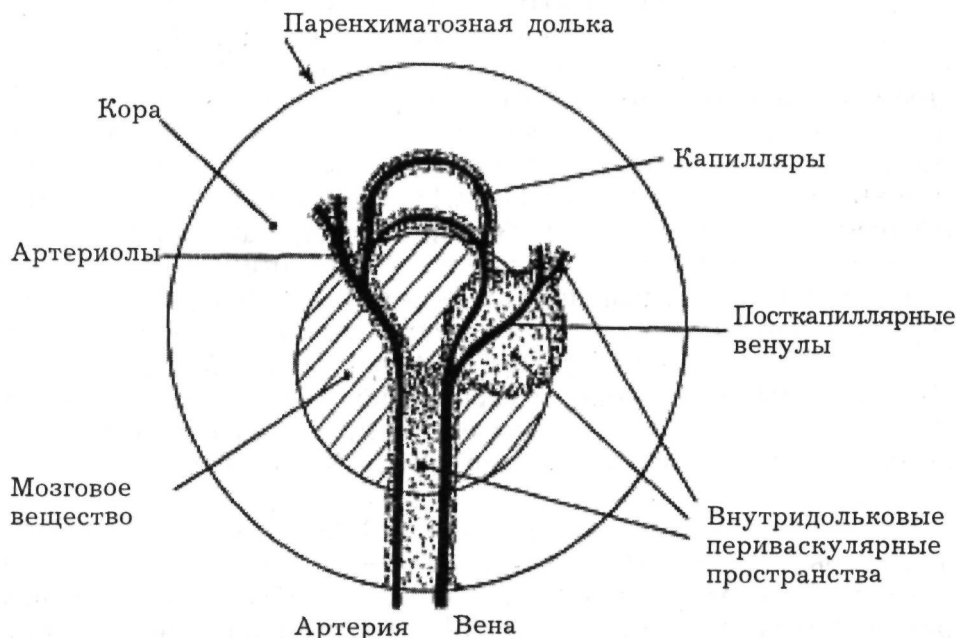
Значение медуллярной зоны — обеспечивать через свое микроокружение (медуллярный эпителий, интердигтирующие клетки, макрофаги) полное антигензависимое созревание Т-лимфоцитов, которое происходит благодаря тимическим гормонам эпителиальных клеток, прямым контактам с интердигтирующими клетками и влиянию интерлейкинов. Главным отличием тимических гормонов мозгового вещества является то, что они дальнедействующие, так как инкретируются в кровь, тогда как тимические гормоны коры оказывают лишь местное воздействие (Kendall M., 1981; Janossy G. et al., 1986).

### 1.3.4. Внутривольковые периваскулярные пространства

ВПП — это идущие вглубь паренхимы вилочковой железы узкие или более широкие ответвления междольковых септ, внутри которых расположены кровеносные сосуды. С одной стороны ВПП отграничены базальной мембраной сосудов, с другой — базальной мембраной эпителиальных клеток собственно паренхимы вилочковой железы (схема 8).

ВПП коркового вещества узкие, отличаются утолщенными базальными мембранами, непрерывным слоем эпителиальных клеток и черепицеобразным расположением эндотелия капилляров. Такое строение считается морфологическим эквивалентом гемато-тимического барьера (Raviola E., Karnovsky M., 1972; Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986),

Схема 8. Внутривольковые периваскулярные пространства дольки вилочковой железы



предохраняющего дифференцирующиеся лимфоциты коркового вещества от избытка антигенов. Барьер обладает избирательной проницаемостью по отношению к антигену, но если последний и проходит через барьер, концентрация антигена при этом значительно снижается. В мозговом веществе базальная мембрана капилляров имеет фенестры, слои эпителия и эндотелия не сплошные, лимфоциты могут рециркулировать через эндотелий, т.е. уходить из вилочковой железы и вновь возвращаться, и барьер, такой как в коре, по-видимому, отсутствует. Клеточные элементы в ВПП отличаются большим разнообразием. Прежде всего это Т-лимфоциты со зрелым фенотипом, а также интердигитирующие клетки, сходные с такими же клетками в Т-зависимых зонах периферических лимфоидных органов, макрофаги, лаброциты, гранулоциты, чаще эозинофильные, фибробласты, различное количество липоцитов (рис. 6а,б). Известно, что в ткани вилочковой железы имеется до 2% В-лимфоцитов и плазматических клеток, и, вероятно, все они локализованы в ВПП (Kendall M., 1981; Arya S. et al., 1982; Vofill M. et al., 1985; Janossy G. et al., 1986). Там же, возможно, имеются дендритные клетки, такие же, как в В-зависимых зонах периферической лимфоидной ткани, что позволяет при некоторых патологических состояниях, например, при генерализованной гиперплазии лимфоидной ткани или аутоиммунных заболеваниях, развиваться в ВПП лимфоидным фолликулам. Благодаря своему клеточному составу, ВПП близки к периферической лимфоидной ткани и поэтому их изменения в условиях патологии сходны с наблюдаемыми в лимфатических узлах, особенно в паракортикальных Т-зависимых зонах.

При окраске гистологических срезов гематоксилином и эозином ВПП трудно отличить от собственной паренхимы долек вилочковой железы. Выявить их можно либо гистохимически, окрашивая ретикулярные волокна, которые отсутствуют в собственно паренхиме вилочковой железы, но образуют густую сеть в ВПП (рис. 7), либо иммуногистохимически, определяя фибронектин или ламинин.

Функция ВПП в различных зонах вилочковой железы не одинакова. В коре она заключается в первую очередь, как уже было сказано, в создании структурной основы гемато-тимического барьера. Основная роль в регуляции проницаемости гемато-тимического барьера для антигенов принадлежит лаброцитам, а также, в меньшей степени, зависит от активности макрофагов. Лаброциты развиваются из своего костно-мозгового предшественника, мигрируют в вилочковую железу и располагаются по ходу сосудов в ВПП. Благодаря биологически активным веществам (гепарин, гистамин, протеолитические ферменты, простагландины и др.), они регулируют межклеточные взаимодействия, проницаемость гемато-тимического барьера, в том числе, миграцию Т-лимфоцитов. Эозинофильный хемотаксический фактор лаброцитов привлекает в ВПП эозинофильные лейкоциты. Последние участвуют в инактивации многих медиаторов лаброцитов (Arya S. et al., 1982; Van Ewijk W., 1984; Kingston R. et al., 1984). В мозговом веществе в функцию ВПП входит транспорт Т-лимфоцитов. Интердигитирующие клетки ВПП, как и в лимфатических узлах, взаимодействуют с Т-лимфоцитами, дендритные клетки — с

В-лимфоцитами, макрофаги обеспечивают фагоцитоз и участвуют в иммунных реакциях вместе с лимфоцитами (Arya S. et al., 1982; Bofill M. et al., 1985; Janossy G. et al., 1986; Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986).

В ВПП можно обнаружить также очаги эритрогранулоцитопоза. Особенно часто их можно видеть в вилочковой железе новорожденных и детей первых лет жизни (Kendall M., Singh J., 1980). У плода до 30% малых округлых лимфоцитоподобных клеток вилочковой железы содержат гемоглобин (Taylor C, Skinner J., 1979). Эритробласты выявляются в вилочковой железе у 80% взрослых лиц (Kendall M., Singh J., 1980). Обнаружение очагов экстрамедулярного гемопоэза, а также плазматических клеток, зернистых лейкоцитов и тканевых базофилов в корковом веществе вилочковой железы, очевидно, связано с нарушением гематотимического барьера.

Подводя итог сказанному, можно сделать следующее заключение. Лимфоидный компонент вилочковой железы представлен Т-лимфоцитами на разных стадиях дифференцировки, а, возможно, и разными линиями Т-лимфоцитов. Созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов происходит в структурно-функциональных зонах вилочковой железы под влиянием микроокружения этих зон. Наиболее незрелые Т-лимфоциты, в том числе пре-Т-лимфоциты, пришедшие из костного мозга, локализованы в субкапсулярной зоне, где происходит встреча пре-Т-лимфоцитов с нелимфоидным компонентом вилочковой железы, пролиферация и ранние этапы созревания Т-лимфоцитов. Их дифференцировка и становление аутоотолерантности продолжается во внутренней кортикальной зоне, после чего они либо мигрируют из вилочковой железы в области кортико-медулярной границы через расширения в ВПП, либо переходят в медулярную зону для окончательной дифференцировки. Здесь происходит антигензависимое созревание Т-лимфоцитов в контакте с эпителиальными и интердигитирующими клетками, а также под влиянием тимических гормонов и интерлейкинов. Однако, не исключено, что медулярные Т-лимфоциты являются самостоятельной линией. Единичные В-лимфоциты и плазматические клетки, составляющие в ткани вилочковой железы не более 2%, расположены в ВПП, а не в собственно паренхиме долек.

Приведенные выше данные о структуре вилочковой железы носят обобщающий характер, на практике строение вилочковой железы отличается большим многообразием. На него оказывают влияние многие условия, в первую очередь, возраст, перенесенные заболевания, а также другие воздействия, в частности, стрессовые ситуации, интоксикации, полученная терапия и особенности танатогенеза (Henry K., 1981). При исследовании вилочковой железы следует учитывать влияние перечисленных факторов на ее структуру. Во многих случаях прийти к определенному выводу можно только после комплексного анализа состояния лимфоидных и эндокринных органов, с которыми вилочковая железа тесно связана и которые должны быть обязательно изучены для оценки функциональной активности вилочковой железы.

Возрастные изменения структуры и функции вилочковой железы получили название возрастной, или физиологической инволюции.

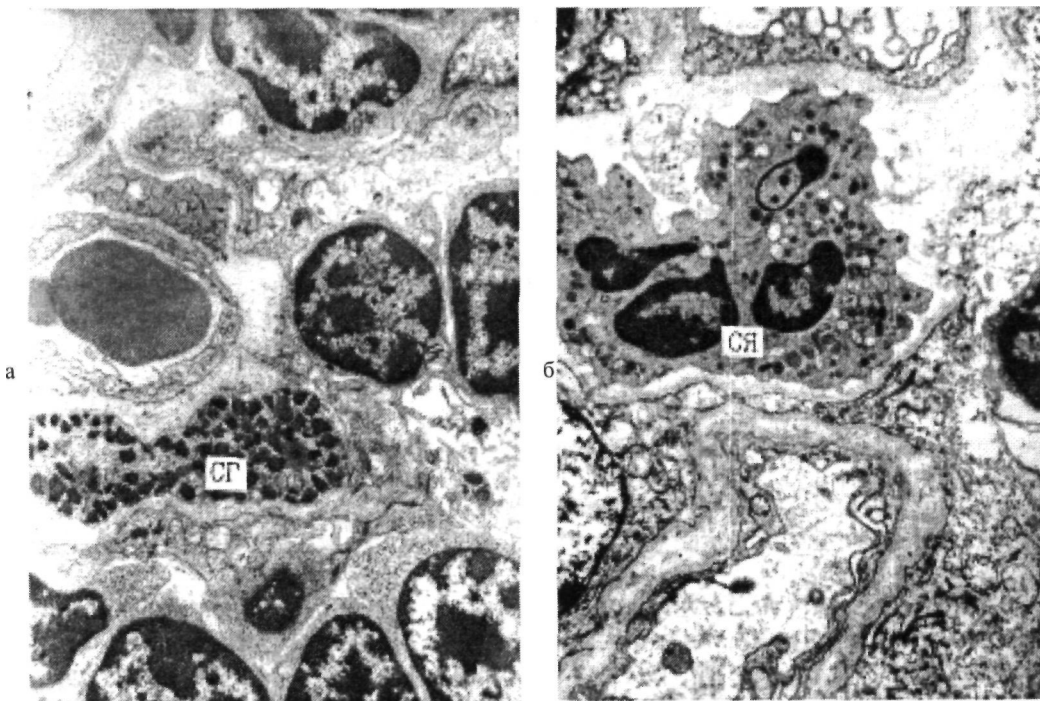


Рис. 6. Некоторые типы клеток во внутридольковых периваскулярных пространствах.  
 а — макроцит. СГ — секреторные гранулы. Электроннограмма. х9000.  
 б — сегментоядерный гранулоцит. СЯ — сегменты ядра. Электроннограмма. х12000.



Рис. 7. Внутридольковые периваскулярные пространства тимических долек (ВПП) содержат густую сеть ретикулярных волокон, которая отсутствует в собственной паренхиме. МС — междольковая септа. ТТ — тимическое тельце. Импрегнация серебром по Футу. х100.

#### 1.4. ВОЗРАСТНАЯ (ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ) ИНВОЛЮЦИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

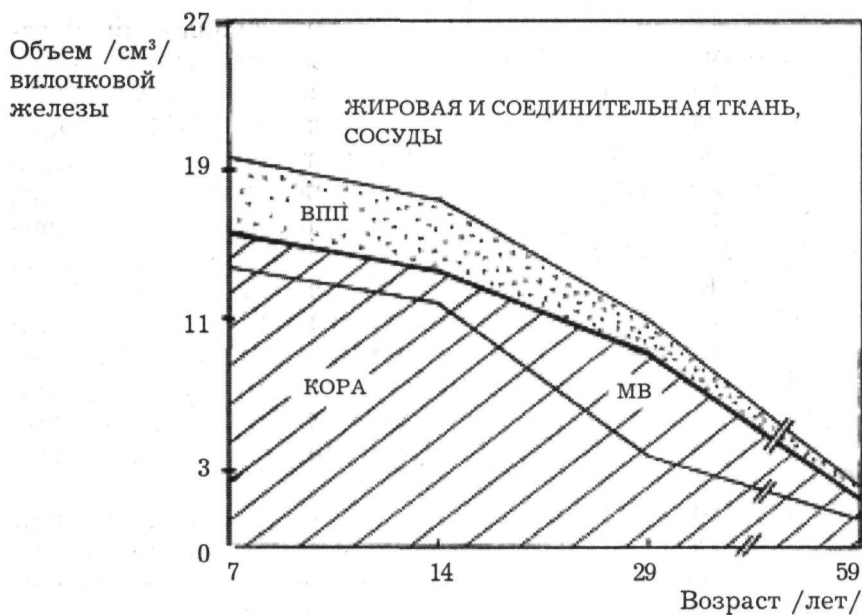
Под возрастной, или физиологической инволюцией вилочковой железы подразумевают уменьшение с возрастом массы и объема паренхимы органа, снижение продукции гормонов и Т-лимфоцитов (Агеев А.К., 1973; Hammar J., 1936; Миллер Дж., Дукор П., 1967; Otto H., 1984). Однако единое мнение о том, какой возраст следует считать началом обратного развития вилочковой железы, установилось только в последнее десятилетие. Длительное время большинство авторов считало, что точкой отсчета физиологической инволюции железы является пубертатный период, так как к этому возрасту вилочковая железа достигает максимальной массы (Агеев А.К., 1973; Hammar J., 1936; Arya S. et al., 1982; Кемилева З., 1984; Otto H., 1984). Другие авторы предполагали, что относительная максимальная масса органа достигается в возрасте 2-3-х лет. Назывался также возраст в 7 лет или в 10—12 лет (Шумейко Н.С., 1979; Кемилева З., 1984). Поэтому предлагалось считать началом возрастной инволюции и возраст 2—3 года, и 7, и 10—12 лет.

В основе таких противоречий лежит тот факт, что масса вилочковой железы, как и ее размеры, неинформативны из-за различных соотношений в разных возрастных группах паренхимы и стромы (с жировой клетчаткой). Кроме того, в приведенных выше исследованиях не учитывалось существование ВПП, которые при обычных гистологических окрасках неразличимы. В связи с этим требовалась изолированная оценка возрастных изменений каждого компонента вилочковой железы, а также анализ возрастных изменений ее паренхимы, которая и обеспечивает функции органа (Steinmann G., 1986). Такой проведенный анализ показал, что физиологическая инволюция вилочковой железы начинается уже с первого года жизни. Возрастная динамика показателей объема отдельных компонентов железы и ее массы представлена в схеме 9, табл. 3—5.

Объем и масса истинной паренхимы вилочковой железы (без ВПП) несколько увеличивается в первые месяцы жизни, а затем прогрессивно снижается с довольно большой скоростью до 40-летнего возраста, после чего скорость инволюции замедляется. Число лимфобластов в субкапсулярной зоне при этом уменьшается, однако поступление их предшественников Т-лимфоцитов в вилочковую железу, их дальнейшая дифференцировка и продукция Т-лимфоцитов сохраняется всю жизнь. Медуллярная зона уменьшается с возрастом больше, чем корковое вещество. Важно отметить, что всегда сохраняются отграниченные базальной мембраной участки коры и мозгового вещества, что свидетельствует о сохранении гемато-тимического барьера (Steinmann G., 1986).

Данные о численности и размерах тимических телец неодинаковы. По данным одних авторов предполагается, что их число и размеры несколько возрастают к 10—25-летнему возрасту, а затем прогрессивно уменьшаются (Steinmann G., 1986). Согласно другим данным, их размеры увеличиваются к 16 годам, а число достигает максимума в возрасте 8—12 и 17-21 лет (Шумейко Н.С., 1979).

**Схема 9. Возрастная динамика средних значений параметров  
вилочковой железы в норме  
(по G. Steinmann et al., 1985; G. Steinmann, 1986)**



Примечания: ВПП — внутридольковые периваскулярные пространства, МВ — мозговое вещество, заштрихован — объем истинной паренхимы.

**Таблица 3**

**Возрастные изменения массы вилочковой железы  
(по Kendall M., 1981)**

Возраст (лет)	Масса вилочковой железы (в целом)		Масса паренхимы (без жировой ткани) в граммах
	минимальная, граммов	максимальная, граммов	
Новорожденные	7,3	27	5,3 - 20
1 - 5	8	48	5 - 38
6 - 10	12	48	8 - 36
11 - 15	18	49	13 - 32
16 - 20	15	50	7 - 28
21 - 25	10	51	4 - 28
26 - 30	7	52	3 - 10
31 - 35	6	37	2 - 12
36 - 45	6	36	2 - 10
46 - 55	6	45	0,2 - 4
56 - 65	2	27	0,2 - 4
66 и более	3	31	0,04 - 5

**Возрастные изменения объема вилочковой железы и ее компонентов  
(по Steinmann G. et al., 1984)**

Возраст (лет)	Число наблюдений		Объем вилочковой железы		Объем паренхи с ВПП		Объем коры без ВПП	
			X (SD) (см <sup>3</sup> )		X (SD) (см <sup>3</sup> )		X (SD) (см <sup>3</sup> )	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
0-9	7	10	24,8 (10,6)	24,9 (13,7)	18,4 (9,5)	20,1 (12,5)	12,2 (7,1)	13,9 (9,3)
10-19	6	8	16,9 (7,1)	22,3 (9,5)	9,1 (4,5)	11,6 (6,4)	5,1 (2,6)	9,5 (5,0)
20-39	8	29	24,4 (6,8)	24,5 (9,1)	8,9 (8,8)	8,7 (5,1)	6,7 (5,7)	4,9 (5,3)
40-59	13	23	18,7 (6,0)	26,0 <sup>1)</sup> (12,5)	1,1 (0,6)	1,4 (0,8)	0,7 (0,5)	0,9 (0,6)
60-79	7	9	26,7 (9,9)	32,9 (17,9)	1,4 (1,1)	0,9 (0,8)	1,1 (0,7)	0,9 (0,8)
80 и более	13	3	15,2 (7,3)	16,3 (6,4)	0,6 (0,5)	0,3 (0,1)	0,4 (0,4)	0,2 (0,2)
Всего 0-10		54	82	20,3	25,0 <sup>1)</sup>			

Примечание: <sup>1)</sup> P < 0,05;

X — средняя масса; SD — стандартное отклонение

Таблица 5

**Предельные нормальные значения параметров  
вилочковой железы в зависимости от возраста<sup>1)</sup>**

Возраст (лет)	Вилочковая железа (в целом)	Паренхима вилочковой железы	Корковое вещество	ВПП	Тимические тельца
Площадь на срезе (в %)					
<9	100	50-80	20-55	5-20	<0,15
10-19	100	35-80	15-55	5-20	<0,15
20-39	100	10-65	5-40	0,5-10	<0,15
>40	100	5-35	1,5-10	0,1-1,5	<0,1
Объем структур вилочковой железы (см <sup>3</sup> )					
<9	14-40	8-30	7-24	1,1-4	<0,3-0,39
10-19	14-40	2,6-20,9	5-14	1,1-4	<0,3-0,39
20-39	14-40	2,6-20,9	4-9	0,4-1,7	<0,3-0,39
>40	14-40	3-5	0,6-4	0,1-0,59	<0,1-0,39

Примечания: <sup>1)</sup> математическая модель, основанная на анализе 25 собственных наблюдений (судебно-медицинские вскрытия);

<sup>2)</sup> ВПП — внутридольковые периваскулярные пространства.

Важные процессы для понимания возрастной инволюции происходят в ВПП. Начиная с первого года жизни и до возраста 25—40 лет ВПП увеличиваются в объеме, после чего их размеры быстро уменьшаются. Именно рост ВПП имитирует увеличение вилочковой железы в целом, создавая ее максимальную массу в возрасте полового созревания (Steinmann G., 1986). Уже на первом году жизни в пределах ВПП и в междольковой строме, появляются первые лимфоциты. С 4-х-летнего возраста они уже хорошо видны светооптически, а с 25—40-летнего возраста степень липоматоза быстро нарастает (Steinmann G., 1986). Помимо липоматоза, развивается склероз стромы, объем соединительной ткани особенно быстро увеличивается с 10—25-летнего возраста. Общий объем сосудов на протяжении всей жизни меняется мало, кровоснабжение вилочковой железы остается стабильным и при выраженной возрастной инволюции (Шумейко Н.С., 1979).

Таким образом, выделяют следующие этапы возрастной инволюции вилочковой железы:

1) 1—10 лет — атрофия паренхимы идет со скоростью 1,5% в год, превышающий эту скорость рост ВПП и междольковой стромы ведет к увеличению массы железы (см. табл. 4, 5 и схему 9). Появляются небольшие группы лимфоцитов в междольковых септах и в ВПП. Уровень продукции тимических гормонов и Т-лимфоцитов максимальный. В эпителиальных клетках медуллярной зоны в этот период увеличиваются размеры вакуолей с микроворсинками, содержащих гликозаминогликаны. Микроскопически вилочковая железа характеризуется крупными дольками паренхимы с широкими субкапсулярной и внутренней кортикальной зонами, четко отграниченными от мозгового вещества (рис. 8а). В мозговом веществе умеренное количество средних размеров тимических телец. ВПП густо заполнены лимфоцитами, не широкие, за исключением области кортикомедуллярной границы. Междольковые пространства представлены узкими соединительнотканными септами с проходящими по ним сосудами, небольшими группами лимфоцитов и содержат различные клеточные элементы: много лимфоцитов, макрофагов, лаброцитов, эозинофильных лейкоцитов.

2) 10—25 лет — атрофия паренхимы усиливается, ее скорость сравнивается со скоростью роста ВПП, что поддерживает общую массу вилочковой железы. Продолжается склероз и липоматоз междольковых септ и ВПП, начинает падать продукция тимических гормонов и Т-лимфоцитов. Имеются данные о том, что у женщин возможно временное повышение продукции тимических гормонов в возрасте 20—30 лет (Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989). Гистологически к концу этого периода вилочковая железа имеет вид достаточно крупных паренхиматозных долек, рассеянных среди жировой клетчатки междольковой стромы. В большинстве долек уменьшается количество кортикальных Т-лимфобластов и лимфоцитов, что ведет к сужению коры и некоторому стиранию ее границы с мозговым веществом (рис. 8б). Тимические тельца достигают своего максимального развития, как и ВПП, богатые лимфоцитами.

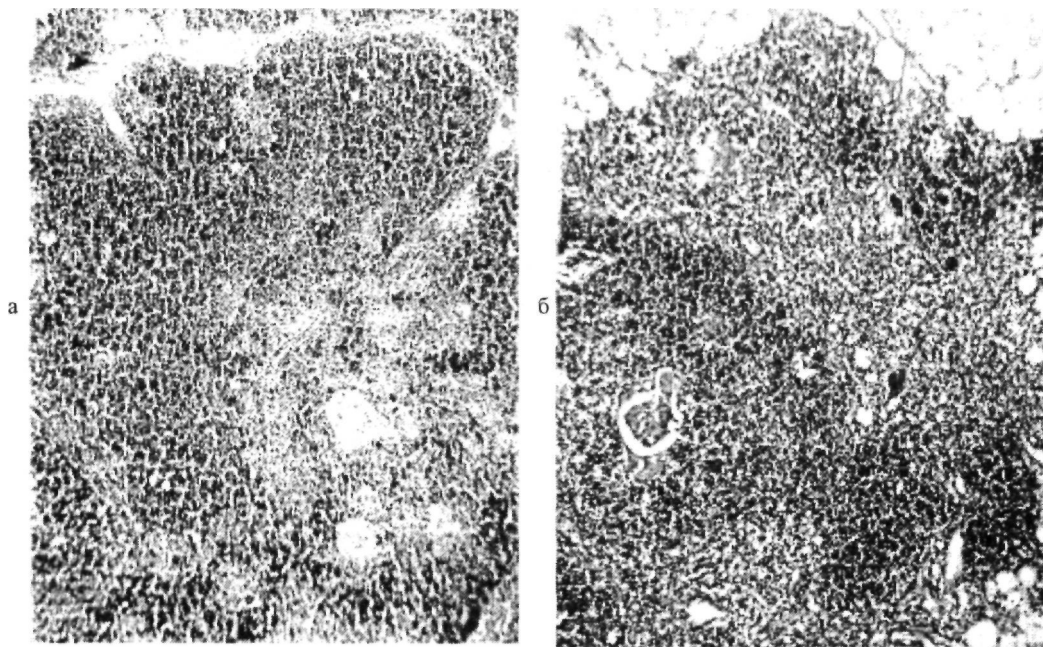


Рис. 8. Возрастная инволюция вилочковой железы.

а — вилочковая железа в 3 года. Широкое корковое вещество, четко отграниченное от узкого мозгового вещества. В междольковых септах единичные лимфоциты.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

б — вилочковая железа в 15 лет. Фрагментированная кора, местами стертая граница коры и мозгового вещества, крупные тимические тельца, группы лимфоцитов в междольковых септах и внутридольковых периваскулярных пространствах. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

3) 25—40 лет — атрофия паренхимы достигает скорости 5% в год. Уменьшается объем ВПП, нарастает их склероз и липоматоз. Резко падает продукция тимических гормонов, особенно медуллярными эпителиальными клетками, уменьшается также и продукция Т-лимфоцитов. Микроскопически во многих дольках, расположенных среди жировой клетчатки, стирается кортико-медуллярная граница, что связано с прогрессирующей очаговой делимфатизацией коры. Постепенно убывает число клеток-«няnek» в субкапсулярной зоне и появляются обширные участки, свободные от этих клеток. В части долек расширенные ВПП окружают со всех сторон фрагменты корковой зоны, что при окраске гематоксилином и эозином создает впечатление инверсии коры и мозгового вещества, нарушения нормального строения паренхиматозных долек, чего, однако, на самом деле не происходит. Среди тимических телец начинают часто встречаться обызвествленные формы. Этот признак, а также другие возможные изменения (очаги склероза стромы, атрофия части долек и др.) являются свидетельствами перенесенных в течение жизни различных неблагоприятных ситуаций, в том числе заболеваний.

4) Старше 40 лет — медленная атрофия паренхимы со скоростью 0,1% в год, усиливается липоматоз, атрофия ВПП. При гистологическом исследовании создается впечатление нарушения гистоархитектоники ти-

мических долек: одна их часть представлена только корковой зоной, другая — только мозговым веществом, нередко просто коллабированным пластом эпителиальных клеток с единичными лимфоцитами. Однако иммуногистохимические и электронно-микроскопические исследования показали, что всегда по периферии долек остается слой субкапсулярных эпителиальных клеток, продуцирующих тимические гормоны, сохраняется гемато-тимический барьер. Подвергшиеся липоматозу расширенные ВПП разделяют остатки паренхимы долек на мелкие фрагменты, каждый из которых по-прежнему сохраняет свою структуру и функцию. В возрасте 80—100 лет остаются крошечные островки эпителиальных клеток с небольшим количеством лимфоцитов, расположенные вокруг мелких сосудов (Ageev A.K., 1973; Шумейко Н.С., 1979; Kendall M., 1981; Steinmann G., 1986).

Математический расчет показал, что полная инволюция паренхимы вилочковой железы должна наступать, примерно, в возрасте 120 лет (Steinmann G., 1986). С возрастом снижаются все показатели Т-системы иммунитета, включая число Т-лимфоцитов в периферической крови и в лимфоидных органах, продукцию интерлейкинов. В 70—90 лет продукция тимических гормонов падает на 50—70%, возможно, что, как это отмечено у мышей, уменьшается экспрессия антигенов 2-го класса системы HLA эпителием железы, но продукция Т-лимфоцитов сохраняется, хотя и на более низком уровне (Kendall M., 1981; Steinmann G., 1986). Интересно, что общий объем вилочковой железы, включая жировую клетчатку в пределах ее капсулы у здоровых людей не изменяется на протяжении всей жизни (см. схему 9) (Steinmann G., 1986).

Причины возрастной инволюции не установлены. Ранее, с учетом ошибочных представлений о росте паренхимы вилочковой железы до пубертатного возраста, полагали, что этот процесс гормонозависим (Макинодан Т., Юнис И., 1980). Но полученные данные об инволюции железы уже с первого года жизни указывают, что возрастная инволюция обусловлена, прежде всего, внутритимическими факторами и генетически запрограммирована. Она не зависит от пола, но у разных животных ее скорость коррелирует с продолжительностью жизни. У человека рассчитанный предел для нее совпал с ожидаемым максимальным возрастом (120 лет) (Steinmann G., 1986). Следует подчеркнуть, что возрастная жировая трансформация вилочковой железы протекает синхронно с возрастной жировой трансформацией костного мозга длинных трубчатых костей. При этом как в вилочковой железе, так и в костном мозге, всегда сохраняются стволовые клетки, которые обладают регенерационной способностью и при определенных состояниях могут стать источником репаративного процесса. Это сходство возрастных изменений вилочковой железы и костного мозга длинных трубчатых костей в постнатальном онтогенезе указывает на возможную общность регуляторных механизмов, обуславливающих оба процесса, и на тесную функциональную связь между тимико-лимфатической и кроветворной системами (Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П., 1989).

Снижение функции вилочковой железы с возрастом является, по-видимому, причиной развития иммунодефицита при старении (Хаитов Р.М., Вербицкий, 1986; Zatz M., Goldstein A., 1985), что приводит к учащению иммунопатологических процессов и онкологических заболеваний с возрастом. Введение тимических гормонов восстанавливает некоторые показатели иммунитета (Zatz M., Goldstein A., 1985). Предлагается в условиях эксперимента использовать антисыворотку к тимическим гормонам для создания модели старения (Zatz M., Goldstein A., 1985).

## 1.5. АКЦИДЕНТАЛЬНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стереотипный ответ вилочковой железы на различные неблагоприятные воздействия принято называть акцидентальной инволюцией. Это понятие было введено в начале века J. Hammar (1905, 1923) и его название происходит от латинского слова *accidentis*, что в буквальном переводе значит «случайность».

Определение J. Hammar не утратило своего значения и по настоящее время. Термин «акцидентальная трансформация» вилочковой железы, предложенный в 1969 г. Я. Лашене и Е. Сталиораитите и получивший довольно широкое распространение в отечественной литературе, на наш взгляд, в меньшей степени отражает существо происходящих изменений, чем термин «акцидентальная инволюция». Следует подчеркнуть, что J. Hammar (1929) употребил слово «случайная», имея в виду, что случайной является не инволюция органа, а причина, вызвавшая этот процесс. Сам же процесс не случаен, а, наоборот, закономерен, стереотипен и его можно сопоставить с возрастной инволюцией, которая возникает как физиологический процесс снижения функции вилочковой железы, прогрессирующий по мере старения организма. Акцидентальная инволюция отражает постепенно нарастающий процесс подавления активного функционирования органа вплоть до возникновения его приобретенной атрофии, что равнозначно состоянию приобретенного иммунодефицитного синдрома, «аутотимэктомии».

Неточным по нашему мнению является и название «острая инволюция» вилочковой железы. Острота акцидентальной инволюции весьма относительна и во многом зависит от фактора, вызвавшего это явление.

Причины, вызывающие развитие акцидентальной инволюции чрезвычайно многообразны, что свидетельствует об отсутствии какой-либо специфичности по отношению к агенту, вызвавшему реакцию вилочковой железы, а также еще раз подтверждает стереотипность указанного явления. Акцидентальную инволюцию можно наблюдать при различных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы, при лейкозах и других злокачественных опухолях, при нарушении обмена веществ в организме различной этиологии (Ивановская Т.Е., 1968—1989; Агеев А.К., 1973; Arya S. et al., 1982; Dourov N., 1986). Указывается также на значение охлаждения и гипоксии (Arya S. et al., 1982; Otto H., 1984; Dourov N., 1986),

хотя эти данные неоднозначны. Терапия стероидными и цитостатическими препаратами, как правило, быстро вызывает развитие акцидентальной инволюции с исходом в атрофию вил очковой железы, также как и применение рентгеновского облучения (Чеботарев В.Ф., 1979; Петров Р.В. и соавт., 1981; Семенков В.Ф., Афиногенова С.А., 1983).

Наличие акцидентальной инволюции при этих и других состояниях подтверждается как прижизненными наблюдениями, например, с помощью рентгенографии у детей, так и многочисленными патологоанатомическими данными и экспериментальными исследованиями (Агеев А.К., 1973; Линдер Д.П. и соавт., 1973; Гусман Б.С., 1975; Ивановская Т.Е., 1968-89; Юрина Н.А., Румянцева Л.С., 1986; Ельцинская М.П., 1987; Зайратьянц О.В., 1987; Kendall M., 1981; Arya S. et al., 1982; Otto H., 1984; Dougov N., 1986).

Акцидентальная инволюция заключается в прогрессирующем снижении массы, объема и функциональной активности вилочковой железы. Патогенез акцидентальной инволюции сложен и до конца в настоящее время не раскрыт (Линдер Д.П. и соавт., 1973; Зайратьянц О.В., 1985—92; Юрина Н.А., Румянцева Л.С., 1986; Ельцинская М.П., 1987; Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П., 1989). Наиболее распространенным является положение о том, что акцидентальная инволюция развивается при различных заболеваниях как проявление адаптационного синдрома Г.Селье в ответ на стрессовое воздействие. Теория адаптационного синдрома была разработана в сороковые годы нашего столетия Г.Селье. Согласно этой теории при любом стрессовом состоянии, независимо от качества стрессового воздействия, в организме возникает стереотипный трехфазный ответный процесс, направленный на регулирование гомеостаза. Первая фаза этого процесса обозначается как фаза тревоги и сопровождается альтеративными процессами, вторая фаза — фаза резистентности и третья — фаза истощения (Селье Г., 1960). Основные сдвиги при адаптационном синдроме возникают в эндокринных органах, в первую очередь, в гипофизе, надпочечниках и вилочковой железе.

В годы, когда разрабатывалась теория адаптационного синдрома, еще не было известно значение вилочковой железы как центрального органа иммуногенеза. Сопоставив достижения иммунологии с теорией адаптационного синдрома, N. Dougov (1986) предложил следующий механизм развития акцидентальной инволюции вилочковой железы. Ведущее значение автор отвел влиянию глюкокортикостероидов, вызывающих нарастающую альтерацию кортизон-чувствительных лимфоцитов. К последним относятся, в первую очередь, субпопуляции малых Т-лимфоцитов, незрелых фенотипически и функционально, которые локализируются преимущественно в клетках-«няньках» в субкапсулярной кортикальной зоне, хотя отдельные кортизон-чувствительные лимфоциты встречаются и в других зонах вилочковой железы. Число кортизон-чувствительных лимфоцитов доходит до 70—80% от количества всех Т-лимфоцитов в железе (Kendall M., 1981; Janossy G. et al., 1986). Под влиянием глюкокортикостероидов, а именно, кортизона, в таких лимфоцитах активируются определенные ферментные системы, что приводит либо к гибели большей части лимфоци-

тов путем апоптоза, либо — к быстрой дифференцировке, уменьшению чувствительности к стероидным и тимическим гормонам (Чеботарев В.Ф., 1979; Петров Р.В. и соавт., 1981; Глушков В.М. и соавт., 1982; Janossy G. et al., 1986). При этом многие авторы указывают, что сущность взаимоотношений между Т-лимфоцитами, их микроокружением и гормонами эндокринных желез, особенно при инфекционных заболеваниях, раскрыта далеко не полностью и требует дальнейших исследований.

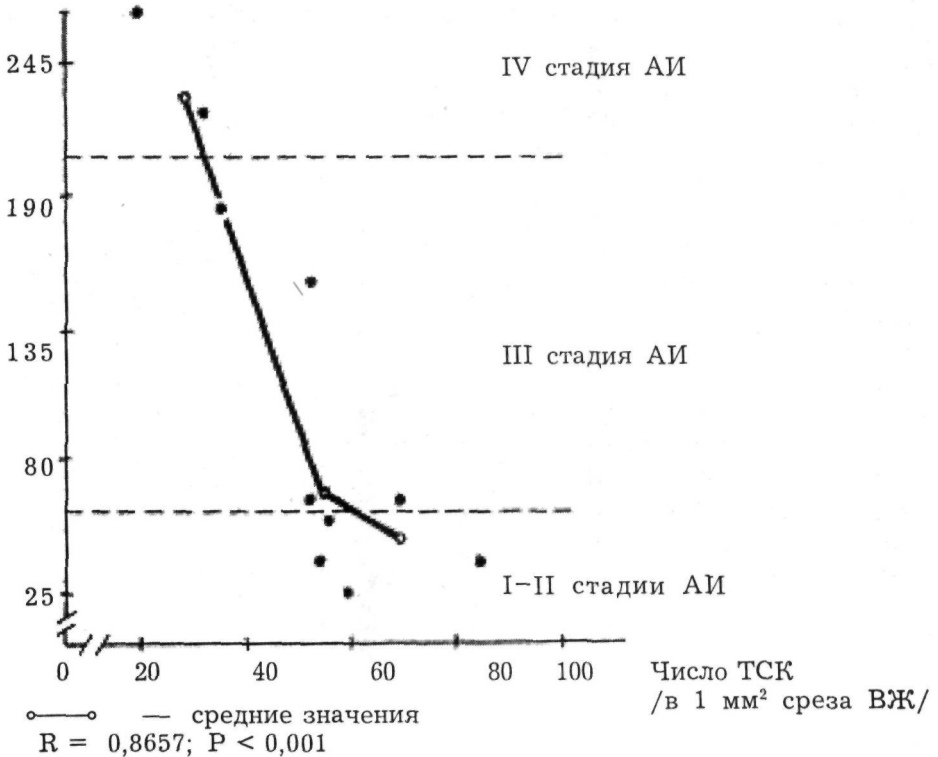
Известно, что антигенная стимуляция приводит к пролиферации Т-лимфоцитов и увеличению продукции ими интерлейкинов. Некоторые из интерлейкинов непосредственно влияют на нейроэндокринные центры гипоталамуса, обуславливая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, как следствие, возрастание глюкокортикостероидов в крови (Гринцевич И.И., 1989; Martin J., 1984; Besedovsky H. et al., 1984). Под влиянием глюкокортикостероидов уже в острый период инфекционного процесса в вилочковой железе развивается акцидентальная инволюция. Далее изменения железы в целом повторяют фазы стресс-реакции Г.Селье. В первой альтеративной фазе, или фазе тревоги по Г.Селье, возникает апоптоз незрелых форм кортизон-чувствительных Т-лимфоцитов и одновременно с ним — миграция в кору макрофагов, осуществляющих фагоцитоз продуктов распада лимфоцитов. Развивается картина «звездного неба» в корковом веществе. В это же время усиливается пролиферация лимфобластов в субкапсулярной зоне коры, эмиграция зрелых Т-лимфоцитов в кровь и, не исключено, что может временно возрастать продукция тимических гормонов эпителиальными клетками (схема 10).

На какой-то период состояние может стабилизироваться, новые качественные изменения не происходят и это соответствует фазе резистенции по Г.Селье. В эту фазу увеличения уровня циркулирующего тимического фактора (суммарного уровня тимических гормонов) в крови больных не наблюдается (Кузьменко Л.Г. и соавт., 1985, 1988; Зайратьянц О.В. и соавт., 1987, 1990), равно как не отмечается увеличения числа циркулирующих зрелых Т-лимфоцитов (схема 11). В периферической крови нарастает количество так называемых «0»-лимфоцитов. «0»-лимфоциты — это лимфоциты, не несущие отличительных маркеров Т- или В-лимфоцитов или имеющие очень низкую плотность соответствующих структур на своей поверхности. Неясно, являются ли они особой в функциональном отношении популяцией, предшественниками, которым еще предстоит приобрести отличительные признаки Т- или В-клеток, стареющими или аномальными лимфоцитами. Вполне вероятно, что они представляют собой гетерогенную популяцию и большая часть их относится к незрелым Т-лимфоцитам. Считается также, что они способны осуществлять антителозависимый, не требующий присутствия комплемента, лизис клеток-мишеней.

Если продолжают нарастать апоптоз и эмиграция из вилочковой железы Т-лимфоцитов, корковое вещество запустевает, гормональная функция эпителия, как это показано для полипептидов тималина (схема 10), резко падает вплоть до фазы истощения (Зайратьянц О.В. и соавт., 1987, 1990). В работах Л.Г.Кузьменко (1988) и О.В.Зайратьянца (1987, 1990)

Схема 10. Зависимость количества тималинсодержащих клеток (ТСК) в ткани вилочковой железы (ВЖ) от степени ее акцидентальной инволюции (АИ)

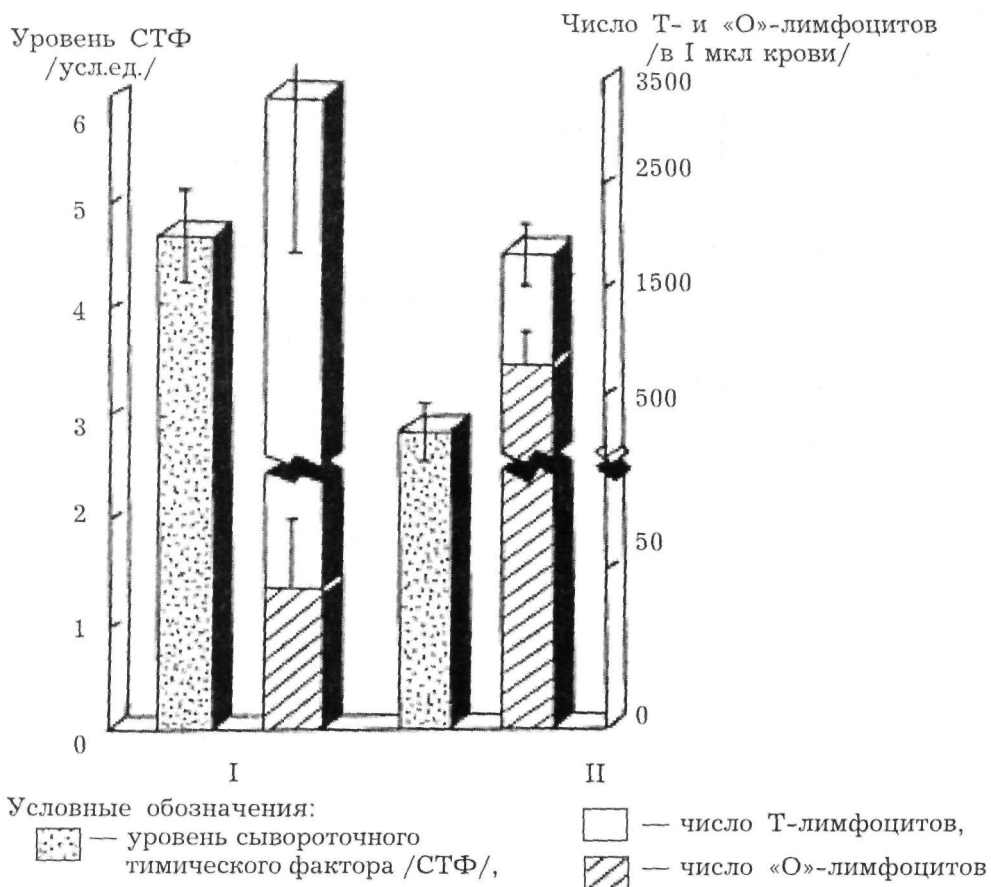
Коэффициент АИ  
/услед./



установлен также факт нормализации уровня циркулирующего фактора вилочковой железы после его падения, параллельно с нормализацией количества Т-лимфоцитов в крови больных в период реконвалесценции при острых инфекционных заболеваниях, что убедительно свидетельствует об обратимости акцидентальной инволюции вилочковой железы.

Следует согласиться с теми авторами, которые полагают, что сами тимические гормоны непосредственного участия в иммунном ответе не принимают (Bach J.-F., 1983), а акцидентальная инволюция есть реакция вилочковой железы на стрессовое воздействие, опосредованная через гормоны эндокринных желез и, прежде всего, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Участие вилочковой железы заключается в повышении выброса в кровь функционально зрелых Т-лимфоцитов на фоне нарастающего апоптоза незрелых лимфоцитов в коре органа и сопровождается падением функциональной активности эпителиальных клеток как реакции, в основном, на воздействие стероидных гормонов. Акцидентальная инволюция является нарастающим во времени динамическим про-

**Схема 11. Уровень сывороточного тимического фактора и количество Т- и «О»-лимфоцитов в крови здоровых детей (I) и детей с острыми инфекционными заболеваниями (II)**



цессом. У детей она носит выраженный фазовый характер, легко прослеживаемый при гистологическом исследовании (Ивановская Т.Е., 1968—1986). Оценка степени акцидентальной инволюции у взрослых затруднена и требует морфометрического анализа.

I фазу акцидентальной инволюции вилочковой железы у детей раньше было принято считать как бы контрольной, т.е. соответствующей изначальному состоянию нормальной тимической дольки (Ивановская Т.Е. и соавт., 1968). Однако в дальнейшем было экспериментально доказано, что в условиях антигенной стимуляции у животных в I фазе происходит усиленная пролиферация лимфобластов субкапсулярной зоны, что приводит к увеличению массы органа (Юрина Н.А., Румянцева Л.С., 1986; Ельцинская М.Н., 1987; Гринцевич И.И., 1989). Хотя доказать наличие I фазы акцидентальной инволюции у детей очень сложно, так как практически не представляется возможным наблюдать аналогичный процесс в вилочковой железе ребенка в первые часы заболевания, точнее в продромальный

период инфекционного процесса, некоторые авторы (Зайратьянц О.В. и соавт., 1985, 1987, 1990) обнаруживали на секции у детей, умерших в первые сутки острых инфекционных заболеваний, увеличение массы вилочковой железы в пределах 50% от возрастной нормы, главным образом, за счет расширения коры с накоплением в субкапсулярной зоне лимфобластов. Ранние изменения в виде скоплений макрофагов описываются и в периферических лимфоидных органах. Эти изменения, возможно, следует трактовать как I фазу акцидентальной инволюции, возникающей именно в условиях антигенной стимуляции. Она начинается с пролиферации в субкапсулярной зоне коры пре-Т-лимфоцитов, благодаря активации функции эпителия этой зоны усиливается процесс дифференцировки их в зрелые Т-лимфоциты с последующим выходом в кровь (Гринцевич И.И., 1989; Зайратьянц О.В., 1990, 1992).

Началом развернутых инволютивных изменений следует, очевидно, считать II фазу акцидентальной инволюции, которая характеризуется, прежде всего, картиной «звездного неба» в корковом веществе, возникающей в результате увеличения в коре количества макрофагов. В эту фазу наблюдается также усиление продукции тимических гормонов эпителиальными клетками, макрофагами — интерлейкина I и других монокинов. Небольшая часть Т-лимфоцитов, по-видимому, зрелого типа, в этот период мигрирует из вилочковой железы, проникая через базальные мембраны ВПП, поступает в расположенные здесь капилляры и попадает в кровоток. Считается, что этот процесс осуществляется преимущественно в области кортико-медуллярной границы, где ВПП наиболее широкие (Kendall M., 1981; Janossy G. et al., 1986). Видны зоны умеренного опустошения коры и одновременно — очаговые скопления лимфоцитов, очевидно, возникающие от того, что часть лимфоцитов, которая находится как бы на дне ячеек, образованных отростками эпителиальных клеток-«нянек», сохраняется дольше. Со стороны тимических телец в этой фазе особых изменений не отмечается.

Приток макрофагов в корковое вещество в этот период зависит от отчетливо выраженного процесса апоптоза Т-лимфоцитов (Зайратьянц О.В., 1987; Dourov N., 1986). Последний документируется при электронномикроскопическом исследовании наличия в цитоплазме макрофагов фрагментов разрушенных клеток и фаголизосом, а также накоплением в ней PAS-положительных и суданофильных включений. На световом уровне можно отчетливо наблюдать налипание лимфоцитов на поверхность макрофагов.

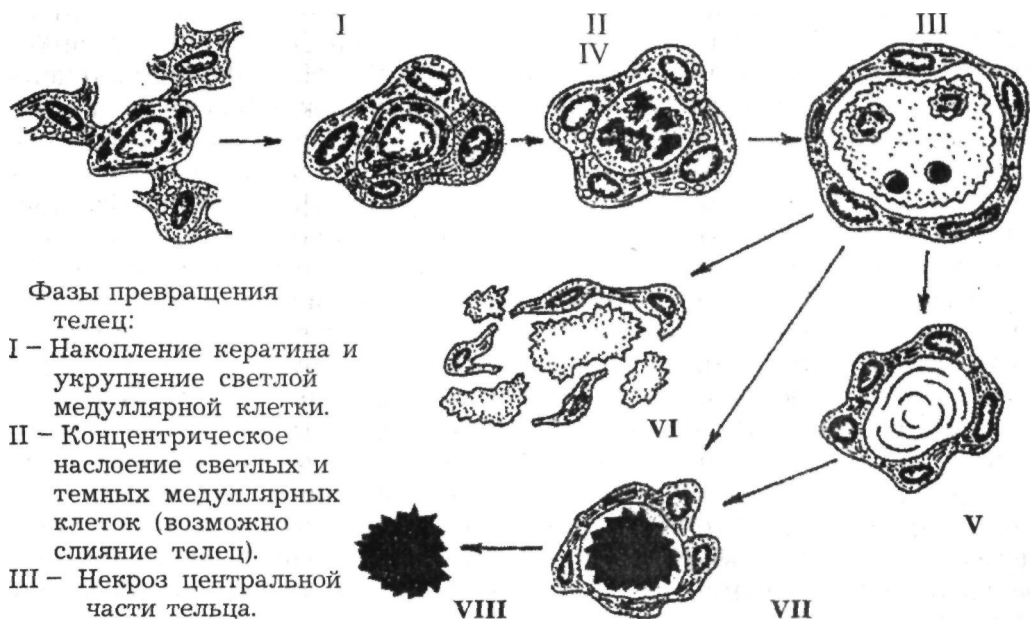
Масса вилочковой железы во II фазу заметно не падает, а может даже несколько возрасть. Это связано с еще не совсем затухшим процессом пролиферации лимфоцитов, усиленным притоком макрофагов, а также с отеком стромы и выраженным полнокровием органа, иногда наблюдаемыми кровоизлияниями. Подобные изменения встречаются у детей, страдающих молниеносной формой менингококкцемии, острой быстро текущей пневмонией, а также сепсисом, погибающих в первые в 24—48 часов заболевания.

Отчетливо выступающая на первый план нарастающая гибель лимфоцитов корковой зоны, при сохранности их в мозговой зоне, знаменует наступление III фазы акцидентальной инволюции. Для этой фазы характерна картина инверсии слоев тимических долек. Начинается постепенное коллабирование сети эпителиальных клеток коркового вещества. Среди клеточного состава долек, в ВПП и в междольковых перегородках наблюдается появление большого числа лаброцитов, эозинофильных лейкоцитов и других ю еток миелоидного ряда, макрофагов, фибробластов. При электронно-микроскопическом исследовании отмечено увеличение числа и размеров внутри- и межклеточных кист с микроворсинками, образованных светлыми эпителиальными клетками в медуллярной зоне, в просвете этих кист накапливается PAS-положительный электронно-плотный материал. При этом в макрофагах и других клетках мезенхимального происхождения идет усиленное накопление липидов. Какие изменения происходят в темных эпителиальных клетках эндодермального генеза, четких данных нет. Отмечено лишь значительное уменьшение содержания полипептидов тималина в медуллярных эпителиальных клетках, имеющих, как известно, эндодермальное происхождение, и появление в их вакуолях и в сходных вакуолях светлых эпителиальных клетках эктодермального генеза электронно-плотного вещества и миелоноподобных телец. Эти факты, как полагают, свидетельствует об уменьшении секреции тимических гормонов (Зайратьянц О.В. и соавт., 1987, 1990). Они совпадают с данными о падении уровня тимических гормонов в крови начиная с II—III фаз акцидентальной инволюции (Кузьменко Л.Г. и соавт., 1985; Зайратьянц О.В. и соавт., 1985, 1990) и позволяют говорить об уменьшении продукции тимических гормонов в эти фазы.

В III фазе возникают изменения со стороны тимических телец. Количество их увеличивается, тимические тельца начинают появляться не только в мозговом веществе, но и в области коры. Хотя окончательно до настоящего времени вопрос о роли тимических телец не решен, по некоторым данным формирование тимических телец — это физиологический процесс старения с завершением функционирования светлого, предположительно эктодермального генеза, эпителия вилочковой железы (Хлыстова З.С., 1987; Зайратьянц О.В., 1992; Agya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986). С такой позиции увеличение количества тимических телец в III фазе акцидентальной инволюции говорит об угасании (инволюции) светлоклеточного компонента эпителиальной сети.

Анализ собственных исследований позволил детально описать цикл изменений тимических телец (схема 12). Серийные срезы не подтвердили предположение о связи тимических телец между собой, хотя нередко они сливаются с образованием одного кистозно расширенного тимического тельца из 2—3-х более мелких, в результате чего могут формироваться разветвленные ходы. Типичным является наличие в одной дольке вилочковой железы тимических телец, находящихся на разных фазах развития, но преобладают их изменения, соответствующие степени акцидентальной инволюции. Для начальных стадий акцидентальной инволюции, а также, по-видимому, для состояния покоя (судя по данным судебно-медицин-

Схема 12. Цикл превращений тимических телец



Фазы превращения телец:

I - Накопление кератина и укрупнение светлой медуллярной клетки.

II - Концентрическое наслоение светлых и темных медуллярных клеток (возможно слияние телец).

III - Некроз центральной части тельца.

IV - Формирование кисты

с PAS-положительным содержимым. Среди детрита могут встречаться лимфоциты, макрофаги, лейкоциты, эритроциты. Возможен переход из III в V фазу, минуя IV.

V - Гиалиноз центральной части тельца (возможен переход в VI фазу, минуя V).

VI - Разрыв тельца, выход детрита в паренхиму мозгового вещества, фагоцитоз макрофагами.

VII - Обызвествление детрита.

VIII - Кальцинат, лежащий в паренхиме или в строме, среди жировой клетчатки.

ких вскрытий) характерны I, II, реже — III и IV фазы развития тимических телец, для акцидентальной инволюции средней степени — III, IV и V фазы. В условиях антигенной стимуляции особенно часто можно видеть тимические тельца, соответствующие IV фазе, которые могут разрываться (VI фаза). При выраженной акцидентальной инволюции, атрофии вилочковой железы наблюдаются V и VII фазы изменений тимических телец, причем нередко мелкие кальцинаты (VIII фаза) могут сохраняться, вероятно, всю жизнь, являясь своего рода свидетельством перенесенных заболеваний. Таким образом, циклические изменения тимических телец можно разделить на 8 фаз, причем определенные фазы соответствуют стадиям акцидентальной инволюции вилочковой железы. Связи тимических телец с сосудами вилочковой железы обнаружить не удалось, но они располагаются очень близко. Остается неясным, каким образом в просвет тимических телец могут попадать клетки крови (эритроциты, лейкоциты) и лимфоциты. Возможно, это происходит при разрыве стенок тимических телец в IV—VI фазах, не исключено также, что это — артефакт. Клетки тимических телец

ческих телец, образующие внешний слой, имеют обычно на цитолемме микроворсинки, формируют внутри- и межклеточные кисты с PAS-положительным содержимым. Однако доказательств предположению (Одинокова В.А. и соавт., 1988) о секреции содержимого тимических телец в просвет таких кист и далее, в лимфатические сосуды, нет. Тем более, что PAS-положительный материал межклеточных кист отличается от детрита тимических телец и представляет собой гликопротеид с преобладанием сиаловых кислот, которые необходимы Т-лимфоцитам для формирования мембранных рецепторов.

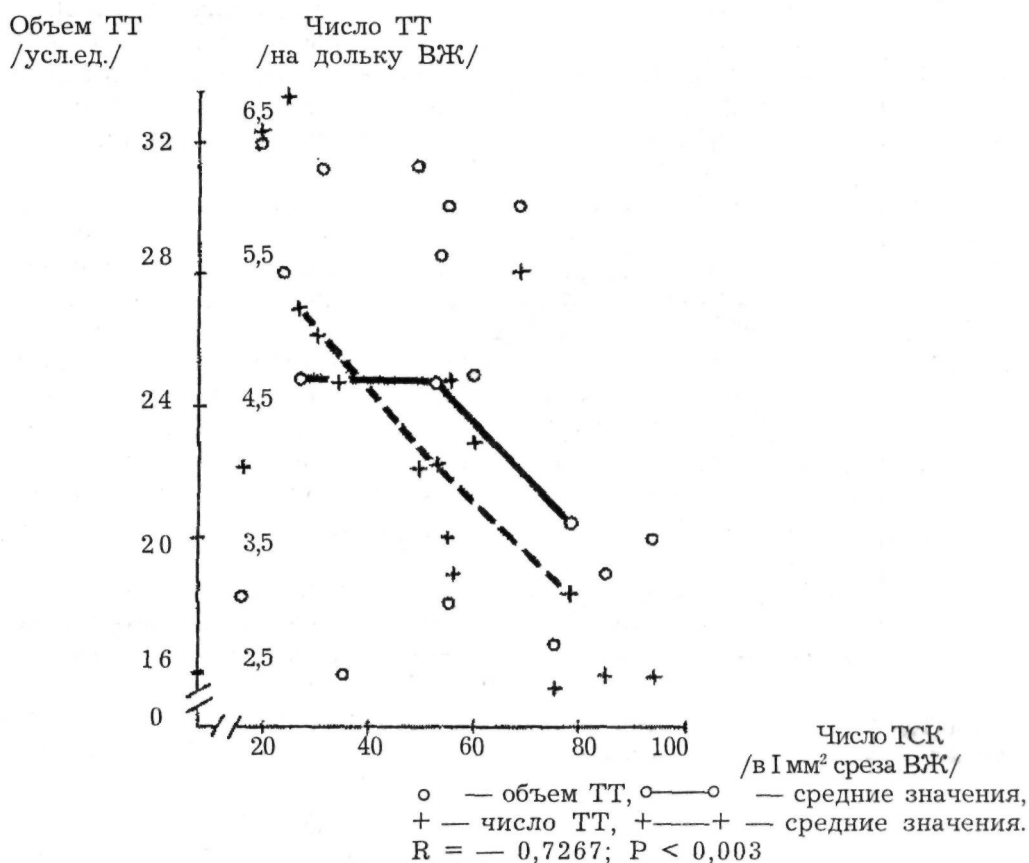
Иммуногистохимическое исследование показало, что полипептиды тималина можно часто обнаружить во внешних клетках тимических телец, но по мере превращения медуллярных эпителиальных клеток в клетки тимических телец их гормональная активность утрачивается и основная масса клеток тимических телец гормонов не содержит. Таким образом, к эндокринной активности вилочковой железы эти тельца отношения не имеют: число и объем тимических телец обратно пропорциональны продукции тимических гормонов. Однако имеется тесная связь параметров тимических телец с количеством лимфоцитов и степенью апоптоза лимфоцитов коры долек вилочковой железы. Чем больше выражен апоптоз кортикальных лимфоцитов, тем больше число и размеры тимических телец.

Результаты изучения связи количества и размеров тимических телец с уровнем продукции тимических гормонов и характеристикой лимфоцитов коры представлена на схемах 13, 14. Число и объем тимических телец обратно пропорциональны эндокринной активности вилочковой железы: по мере падения продукции тимических гормонов указанные параметры тимических телец увеличиваются ( $P < 0, 03$ ). Исключения составляют случаи атрофии вилочковой железы, когда глубокий дефицит тимических гормонов сочетается с V—VII фазами изменений тимических телец (единичные, мелкие, частично обызвествленные). Связь параметров тимических телец с количеством лимфоцитов коры сложнее: по мере убыли лимфоцитов число и объем тимических телец вначале растут, затем начинают уменьшаться. Наиболее достоверной оказалась зависимость числа и объема тимических телец от количества фигур апоптоза лимфоцитов коры: чем больше лимфоцитов погибает в коре, тем больше число и величина тимических телец ( $P < 0, 003$ ). Эти последние данные особенно интересны, если учесть, что ДНК разрушенных лимфоцитов коры быстро обнаруживается в просвете тимических телец (Blau J., 1973).

Итак, III фаза акцидентальной инволюции уже отчетливо документирует нарастающие процессы инволюции вилочковой железы, причем самой характерной чертой этой фазы является инверсия слоев и увеличение количества тимических телец с появлением их за пределами медуллярной зоны.

В IV фазе акцидентальной инволюции вилочковой железы продолжающийся процесс гибели лимфоцитов приводит к опустошению уже медуллярной зоны и потере на светооптическом уровне картины инверсии слоев. Тимические дольки принимают вид однородных образований, со-

Схема 13. Зависимость объема и числа тимических телец (ТТ) от количества тималинсодержащих клеток (ТСК) в ткани вилочковой железы (ВЖ)

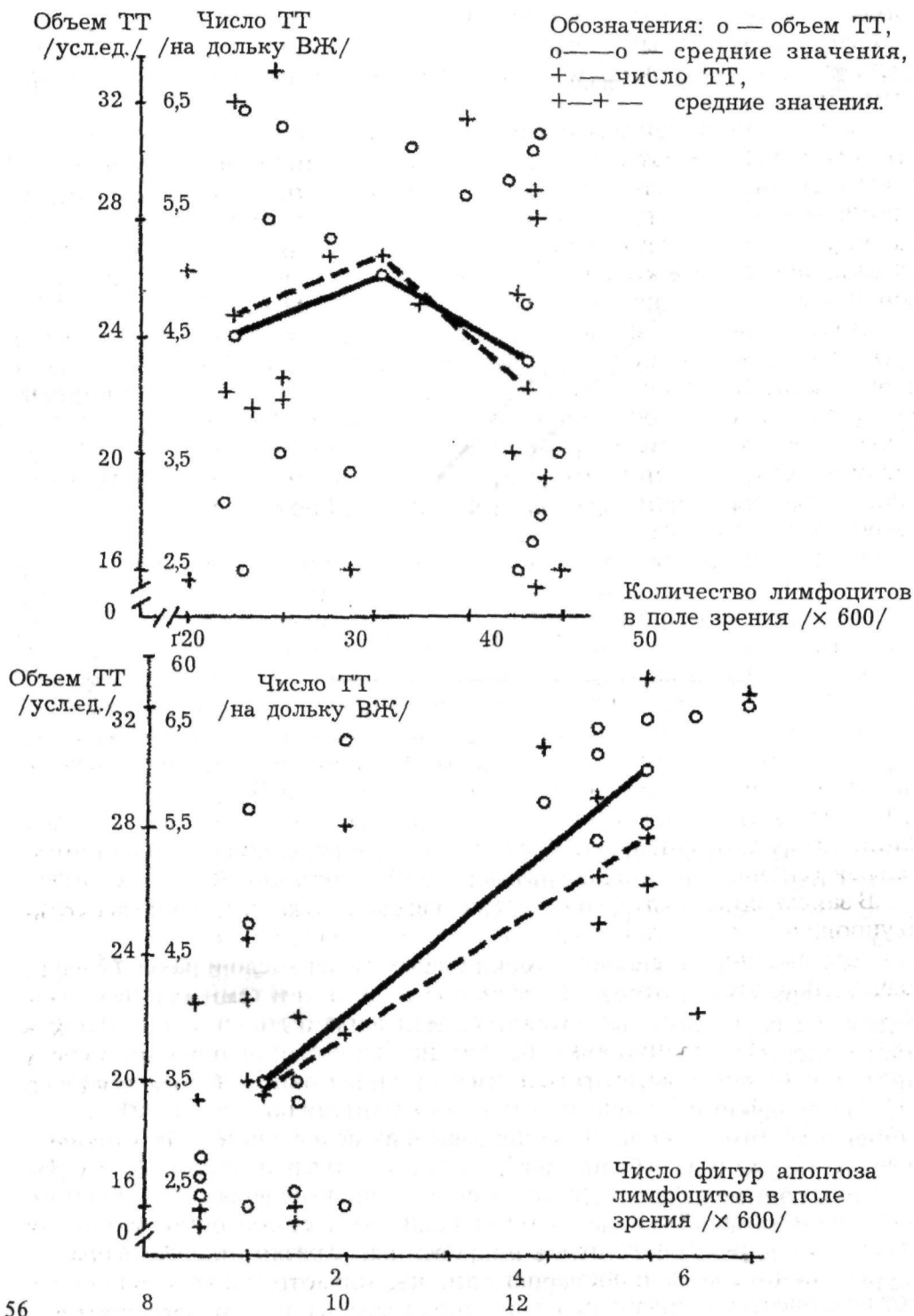


стоящих из эпителиальных клеток с выраженным коллабированием их сети. Сохраняются лишь немногочисленные лимфоциты, относящиеся, вероятно, к кортизон-резистентной зрелой популяции мозгового вещества

Электронно-микроскопически уменьшается число и размеры вакуолей, содержащих тимические гормоны в светлых и темных эпителиальных клетках, а отдельные сохранившиеся могут быть кистозно расширены и содержат миелоноподобные тельца (Зайратьянц О.В., 1987). Иммуногистохимически также отмечаются явные признаки значительного уменьшения продукции тимических гормонов эпителиальными клетками, полипептиды тималина исчезают не только из медуллярных эпителиальных клеток, но уже и из субкапсулярных. Лишь в поверхностном слое субкапсулярных эпителиальных клеток, расположенных непосредственно по ходу базальной мембраны долек остаются еще тимические гормоны.

Тимические тельца гомогенизированные, с резко уплощенными эпителиальными клетками по периферии, некоторые из них обызвествлены.

Схема 14. Зависимость объема и числа тимических телец (ТТ) от количества лимфоцитов коры вилочковой железы (ВЖ) и выраженности их апоптоза



В пределах ВПП возрастает количество В-лимфоцитов и плазматических клеток, особенно это выражено при генерализованных инфекционных заболеваниях. Соединительнотканная капсула и междольковые септы расширены, с островками жировой клетчатки, сосуды в них с утолщенными стенками.

В V фазе акцидентальной инволюции огрубение и коллагенизация стромы нарастают. От тимических долек местами остаются лишь узкие тяжи клеточных скоплений с включенными в них тимическими тельцами, частично или полностью обызвествленными. Капсула и крупные сосуды, как правило, склерозированы. Среди стромы часто можно видеть островки жировой клетчатки. Склероз и липоматоз развиваются в междольковой строме и в ВПП параллельно атрофии паренхимы долек.

В целом, IV и V фазы акцидентальной инволюции близки друг к другу и отличаются лишь степенью склероза стромы вилочковой железы и ее сосудистого русла. Эти фазы представляют собой приобретенную далеко зашедшую атрофию вилочковой железы, а с функциональной стороны — состояние приобретенного иммунодефицитного синдрома. Целесообразность разделения этих фаз можно объяснить тем, что в IV фазе, если снимается влияние фактора, вызвавшего процесс инволюции, еще возможно восстановление органа.

V фаза, скорее всего, является необратимой, хотя регенераторные процессы в вилочковой железе изучены недостаточно. В подтверждение сказанному можно привести изменения вилочковой железы, которые мы наблюдали у детей, больных системной красной волчанкой и леченных гормональным препаратом вилочковой железы — тактивиним. У детей, длительно страдавших системной красной волчанкой и получавших высокие дозы преднизолона, отмечались IV—V фазы акцидентальной инволюции вилочковой железы. У таких же детей, но при добавлении к терапии тактивина, наблюдались признаки регенерации вилочковой железы — укрупнение долек за счет заселения их лимфоцитами, усиленная пролиферация лимфоцитов. При этом, однако, не восстанавливалась функциональная активность эпителиальных клеток (Зайратьянц О.В. и соавт., 1990).

В заключение следует отметить, что вышеизложенное носит несколько упрощенный характер. Акцидентальная инволюция вилочковой железы — это сложный и еще не в полной мере изученный процесс. Следует подчеркнуть, что деление на фазы имеет лишь то значение, что в схематической форме отражает динамику акцидентальной инволюции вилочковой железы. Изменения, как правило, не бывают одинаковыми во всех дольках вилочковой железы. Например, II фаза может наблюдаться не во всех дольках железы, в некоторых из них изменения вовсе могут отсутствовать. Та же закономерность прослеживается и в других фазах процесса акцидентальной инволюции. Процессы гибели и миграции Т-лимфоцитов идут неравномерно в разных дольках. Это подтверждает условность деления на фазы, а также то, что морфологические критерии указанных фаз акцидентальной инволюции не должны восприниматься буквально.

Важным является и обстоятельство, что несмотря на то, что процесс этот по существу стандартный, характер стрессора, вызвавшего ответ ви-

лочковой железы, тем не менее, отражается на течении акцидентальной инволюции. Так, например, I фаза акцидентальной инволюции отсутствует при стрессе, не связанном с антигенной стимуляцией, а акцидентальная инволюция, вызванная рентгеновским облучением, большими дозами цитостатиков или ишемией вилочковой железы, является по сути альтерацией железы и имеет свои морфологические особенности (Зайратьянц О.В., 1987), связанные с тем, что при воздействии указанных факторов не наступает пролиферация Т-лимфоцитов и активация клеток микроокружения.

Степень акцидентальной инволюции вилочковой железы также зависит от тяжести и локализации патологического процесса, исходного состояния иммунной системы. Качество агента, вызвавшего процесс акцидентальной инволюции, влияет, прежде всего, на качество и скорость фазового процесса, каким является акцидентальная инволюция. Можно предположить, что регенераторные процессы тоже зависят от качества агента, вызвавшего акцидентальную инволюцию.

Еще раз считаем необходимым подчеркнуть, что в понятии акцидентальной инволюции случайной может быть лишь причина, которая вызывает стереотипные инволютивные изменения в структуре вилочковой железы. Сам процесс, как видно из изложенного, является по существу не случайным, а закономерным.

## ГЛАВА 2

### ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА И АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

#### 2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ И СУЩНОСТЬ АУТОИММУНИЗАЦИИ И АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Аутоиммунные болезни объединяют большую группу заболеваний, которые развиваются, как принято считать в настоящее время, вследствие нарушения регуляции иммунного ответа на неизменные аутоантигены при сохранении основных функций иммунной системы — распознавания и элиминации антигенов (Серов В.В., Зайратьянц О.В., 1986; Петров Р.В., Ордатовская И.В., 1988; Йегер Л., 1990). Однако сущность процессов аутоиммунизации, этиология и патогенез аутоиммунных болезней остаются окончательно не выясненными, причем прогресс, достигнутый в теоретической иммунологии, и анализ богатого фактического материала, накопленного клинической иммунологией и иммуноморфологией, диктуют необходимость пересмотра многих аспектов этой проблемы (Серов В.В., Зайратьянц О.В., 1986; Шальнев Б.И. и соавт., 1988).

Частота аутоиммунных болезней в популяции неуклонно возрастает, что вызвано ухудшением экологической обстановки, массивными антигенными воздействиями на организм (медикаменты, различные другие химические вещества), большими нервно-эмоциональными нагрузками на человека в условиях современной цивилизации (Петров Р.В., Ордатовская И.В., 1988; Шальнев Б.И. и соавт., 1988, 1989). Важно отметить также социальный аспект проблемы: страдают в основном, лица молодого возраста и дети, а прогноз для большей части аутоиммунных болезней остается неблагоприятным.

Необходимо различать понятия «аутоиммунные процессы» и «аутоиммунные болезни». Под аутоиммунными процессами (аутоиммунизацией) следует понимать не только патологическое нарушение деятельности иммунной системы, эти процессы представляют собой один из механизмов регуляции нормальной деятельности организма. Аутоиммунизация — это реагирование иммунной системы на нормальные (неизменные) антигены собственных тканей — аутоантигены (Петров Р.В., Ордатовская И.В., 1988; Йегер Л., 1990). Аутоантитела к ним (обычно IgM в низких титрах) и ауто-T- и В-лимфоциты являются нормальными и постоянными компонентами иммунной системы, их активность контролируется регуляторными субпопуляциями Т-лимфоцитов и другими механизмами (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1985; Йегер Л., 1990; Wekerle H., Ketelson V., 1980). В норме не выявляются лишь цитотоксические аутоантитела и лимфоциты. Только выход аутоиммунных процессов за пределы физиологических границ приводит к развитию заболеваний.

В настоящее время имеется достаточно оснований для утверждения принципиально важного положения о гетерогенности аутоиммунных процессов, которые можно разделить на физиологические (гомеостатические) и патологические.

К физиологическим аутоиммунным процессам относится антигензависимое взаимодействие клеток иммунной системы между собой и с клетками и межклеточными структурами других систем, обеспечивающее поддержание постоянства внутренней среды организма. Следует выделять санитарные и регуляторные физиологические аутоиммунные процессы. Санитарные аутоиммунные процессы направлены на элиминацию и утилизацию отмирающих, естественно разрушающихся клеток (Мовэт Ш., 1975). У большинства здоровых индивидуумов в крови обнаруживаются малые концентрации антител против различных нормальных антигенных субстанций тех или иных тканей. Титры «санитарных» аутоантител повышаются при повреждении тканей в ходе различных болезней (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1985; Йегер Л., 1990; Cohen J., 1986). Регуляторные аутоиммунные процессы осуществляют антигензависимое межклеточное взаимодействие в самой иммунной системе и обеспечивают естественную иммунологическую толерантность (Пол У., 1987; Йегер Л., 1990). Это, в первую очередь, распознавание Т- и В-лимфоцитами аутоантигенов 1-го и 2-го классов системы НЛА, идиотипов и других антигенов на собственных клетках организма, продукция блокирующих, антиидиотипических антител. К регуляторным аутоиммунным процессам относится также взаимодействие клеток иммунной и нейро-эндокринной систем. Информационный обмен между этими системами осуществляется посредством гормонов, нейроиммуотрансмиттеров и нейроиммунопептидов, а главную роль в этом взаимодействии играют аутоантитела к гормонам, медиаторам и их рецепторам (Кузник Б.И. и соавт., 1987; Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988; Cumming I. et al., 1980; Carlson H., 1983). Взаимная связь на разных уровнях иммунной и нейро-эндокринной систем с участием нервных, гуморальных, аутоиммунных механизмов настолько тесна, что можно говорить о существовании единой гомеостатической нейро-эндокринно-иммунной системы (Комиссаренко В.П. и соавт., 1980; Шальнев Б.И. и соавт., 1988, 1889; Cumming I. et al., 1980). Физиологические аутоиммунные процессы являются одним из механизмов контроля и регуляции структурного и биохимического гомеостаза организма этой системой.

Патологические аутоиммунные процессы развиваются на основе физиологических вследствие нарушения регуляции иммунного ответа на аутоантигены, но при условии сохранения основных функций иммунной системы — распознавания и элиминации антигенов (Петров Р.В., Ордатовская И.В., 1988).

Аутоиммунными болезнями следует считать те патологические процессы, в патогенезе которых главная или существенная роль принадлежит аутоиммунным реакциям. В зависимости от первичной или вторичной роли патологических иммунных процессов в патогенезе заболеваний выделяют аутоиммунные болезни и заболевания с вторичными аутоим-

мунными нарушениями (Серов В.В., 1982; Петров Р.В., Ордатовская И.В., 1988; Йегер Л., 1990).

### 2.1.1. Этиология и патогенез аутоиммунных болезней

Этиология и патогенез аутоиммунных болезней неотделимы друг от друга. Существуют многочисленные концепции этиопатогенеза аутоиммунных заболеваний, которые можно разделить на три группы. Первая группа связывает их развитие с изменениями аутоантигенов клеток-мишеней, вторая группа — с наличием перекрестно-реагирующих антигенов и третья — с нарушениями в самой иммунной системе (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1985; Йегер Л., 1990; Rose N., Mackay I., 1985).

Наиболее известная концепция 1-ой группы предполагает утрату естественной иммунологической толерантности к так называемым «изолированным» аутоантигенам «забарьерных тканей» тела. Таковыми было принято считать аутоантигены, которые в период становления иммунной системы в онтогенезе локализируются за гисто-гематическими барьерами (Адо А.Д., 1970; Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А., 1981; Йегер Л., 1990). Однако в настоящее время изолированность многих аутоантигенов опровергнута, поэтому данная концепция представляет лишь исторический интерес.

Другие концепции 1-ой группы связывают нарушение естественной иммунологической толерантности с изменениями концентрации аутоантигенов в циркуляции и на клеточных мембранах, демаскировкой внутриклеточных корпускулярных аутоантигенов. При этом может наблюдаться как увеличение, так и снижение концентрации таких антигенов, хотя сверхвысокие дозы антигена, наоборот, индуцируют толерантность (Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А., 1981; Пол У., 1987).

Обсуждается и роль нарушения экспрессии антигенов клеточных мембран. Так, в отличие от нормы, при некоторых аутоиммунных болезнях на мембране клеток-мишеней появляются HLA-DR антигены, что позволяет клеткам представлять свои антигены Т-хелперам без участия макрофага, минуя регуляторные системы (Йегер Л., 1990; Carlson H., 1983; Schatz H., Doniach D., 1984).

II-ая группа концепций связывает развитие аутоиммунных болезней с наличием перекрестно-реагирующих антигенов — общих антигенных детерминант тканей животных и микроорганизмов (Лямперт И.М., 1972; Kaplan ML, 1958). В настоящее время открыто множество экзогенных перекрестно-реагирующих антигенов, известны также эндогенные перекрестно-реагирующие антигены (Йегер Л., 1990). Однако обычно эти антигены обуславливают продукцию нецитотоксических антител. Поэтому, несмотря на их большое число и возможность развития на основе таких антигенов аутоиммунных болезней, последние возникают достаточно редко (Йегер Л., 1990).

Из всего вышесказанного видно, что для трансформации физиологических аутоиммунных процессов в патологические необходимы какие-то дополнительные факторы, которые, вероятно, и играют решаю-

щую роль. Ими считают врожденные или приобретенные нарушения регуляторных механизмов в иммунной системе. III-я группа концепций этиопатогенеза аутоиммунных болезней и отличается выделением особой роли патологических изменений иммунной системы.

Согласно этим концепциям во многих случаях патологические аутоиммунные процессы, приводящие к возникновению заболевания, затрагивают не тканевые антигены, а иммунную систему, в результате чего она реагирует против нормальных тканевых антигенов, то есть против истинных аутоантигенов. Эти процессы являются следствием нарушения деятельности регуляторных механизмов, прежде всего системы Т-лимфоцитов (Серов В.В., Зайратьянц О.В., 1986; Петров Р.В., Ордатовская И.В., 1988). В связи с этим полагают, что в основе аутоиммунных болезней может лежать дисфункция вилочковой железы, которая, как центральный орган иммунной системы, обеспечивает дифференцировку и регулирует активность различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Серов В.В., Зайратьянц О.В., 1986; Петров Р.В., Ордатовская И.В., 1988; Шальнев Б.И. и соавт., 1988, 1989; Йегер Л., 1990). Однако до настоящего времени характер изменений вилочковой железы, особенности ее поражения при различных аутоиммунных болезнях остаются изученными крайне недостаточно. Искаженные представления о характере изменений вилочковой железы при аутоиммунных болезнях, например, определение их как «аутоиммунный тимит» (Белецкая Л.В., 1972; Гнездицкая Э.В. и соавт., 1980; Goldstein G., 1966) или, чаще, «лимфофолликулярная гиперплазия» (Агеев А.К., 1973; Henry K., 1981; Hofmann W. et al., 1984, 1987, 1988) приводят к созданию неоправданных концепций о роли вилочковой железы в патогенезе аутоиммунных болезней, затрудняют понимание проблемы аутоиммунизации в целом.

Предположения о взаимосвязи аутоиммунных болезней с патологией вилочковой железы возникли после исследований J. Miller и P. Dukor (1961, 1964), доказавших, что вилочковая железа является центральным органом иммунной системы, а также работ F. Burnet (1959, 1962, 1971), сформулировавшего клонально-селекционную теорию иммунитета. Эти открытия легли в основу концепции о развитии аутоиммунных болезней вследствие нарушения элиминации в вилочковой железе «запрещенных» (аутоагрессивных) клонов лимфоцитов (Burnet F., 1962; Burnet F., Maskau I., 1962). Так впервые был поднят вопрос о роли дисфункции вилочковой железы в патогенезе аутоиммунных болезней, а они сами возведены в ранг болезней иммунной системы. В последующем эта концепция была пересмотрена, изменились представления о многих других аспектах проблемы аутоиммунизации, однако положение о роли дисфункции вилочковой железы в патогенезе аутоиммунных заболеваний находит все большее подтверждение и задачей современных исследований является выяснение сущности ее патологических изменений при этих болезнях.

Непосредственное возникновение аутоиммунных болезней связывают с факторами, нарушающими антигенспецифическое взаимодействие иммунокомпетентных клеток с клетками и межклеточными струк-

турами различных органов и тканей. Среди этих факторов главная роль принадлежит вирусным, бактериальным, а также прочим биологическим, физическим (охлаждение, облучение) или химическим (чаще лекарственным) воздействиям. Реализуются они, как правило, на определенном генетическом фоне — врожденном нарушении регуляторных механизмов в иммунной системе (Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983; Cruse J., Lewis R., 1985; Rose N., Mackay I., 1985; Cohen J., 1986). В результате патологического аутоиммунного процесса развиваются либо локальное или системное иммунное воспаление как сосудисто-мезенхимальная реакция на иммунное повреждение, иммунную альтерацию, либо — моно- и полиорганные дистрофические, атрофические или гиперпластические процессы (Йегер Л., 1990; Sell S., 1980).

Удачно связав между собой факторы этиопатогенеза аутоиммунных болезней, I.Маскау (1987) подразделил их на предрасполагающие, инициирующие и способствующие. Иницирующими факторами аутоиммунных болезней являются изменения аутоантигенов: появление модифицированных, интегрированных и комплексных антигенов, перекрестно-реагирующих антигенов, а также прямое повреждение иммунной системы. Способствующие факторы — это любые нарушения регуляторных механизмов в иммунной системе. К предрасполагающим факторам следует отнести генетическую предрасположенность — наличие определенных антигенов системы HLA, связанных с генами иммунного ответа; генетические особенности рецепторов лимфоцитов, клеток-мишеней, а также синтеза иммуноглобулинов. Установлено, что иммунный статус организма является суммарной результирующей активности генов, кодирующих клеточные и гуморальные формы иммунитета и определяющих однотипную по силе иммунную реактивность к широкой группе антигенов. Тип иммунного статуса можно определить по генетически детерминированным маркерам. Известно, что тканевая принадлежность организма по антигену DR 6 определяет нормальную иммунную ответимость, тогда как большинство аутоиммунных болезней связаны с антигенами HLA B8, DR 3 и DR 4, которые обуславливают относительную гипофункцию Т-супрессоров, ослабление элиминации иммунных комплексов в связи с особенностями макрофагальной системы печени и селезенки (Насонов Е.С., Сура В.В., 1984; Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983). К предрасполагающим факторам относится также гормональный фон, зависящий, в частности, от пола. Роль пола (у женщин частота аутоиммунных болезней выше в 4—6 раз) вызвана локализацией ряда генов иммунного ответа в X-хромосоме, а также тем, что высокий уровень эстрогенов повышает активность Т-хелперов и продукцию интерлейкинов, ослабляет элиминацию иммунных комплексов (Cohen J., 1986; Маскау I., 1987). Сочетание нескольких предрасполагающих факторов определяет 50%-ый риск развития аутоиммунного заболевания.

Для каждого аутоиммунного заболевания вышеуказанные факторы могут быть различны, что обуславливает «полиэтиологичность» таких болезней. Однако общим звеном патогенеза является недостаточность

супрессорных механизмов в иммунной системе и, в связи с этим, одним из ключевых становится вопрос о состоянии вилочковой железы при аутоиммунных заболеваниях.

### 2.1.2. Классификация аутоиммунных болезней

Единой общепринятой классификации аутоиммунных болезней нет, однако существуют различные принципы их подразделения.

Аутоиммунные болезни принято делить на группы в зависимости от степени доказанности роли аутоиммунных процессов в их патогенезе. На практике к аутоиммунным относят гораздо больше патологических расстройств, чем то количество форм, для которых патогенетическая роль аутоантител или аутосенсibilизированных лимфоцитов точно доказана. Это в определенной мере оправдано, так как детальное изучение аутоиммунных заболеваний началось примерно 20 лет назад. Так различают заболевания, аутоиммунный характер которых доказан (аутоиммунные гемоцитопении, эндокринопатии, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, генерализованная миастения и другие), наиболее вероятен (узелковый периартериит, прогрессирующий системный склероз, дерматомиозит и другие) и лишь предполагается (эпилепсия, паркинсонизм, шизофрения и другие) (Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983).

Выделяют так называемые «истинные» аутоиммунные болезни с аутоиммунизацией как основным фактором патогенеза и заболевания с вторичными аутоиммунными нарушениями. К последним относятся некоторые варианты гепатитов, нефритов, ожоговая и лекарственная болезни, постинфарктный, посткардиотомический синдромы и т.д. (Серов В.В., 1982; Йегер Л., 1990; Cruse J., Lewis R., 1980).

Принято различать аутоиммунные болезни и по типу иммунопатологической реакции. Для установления ведущих механизмов повреждения тканей при иммунных процессах иммунопатологические реакции делятся на 4 типа: I тип — реакция гиперчувствительности немедленного типа (атопия, анафилаксия), протекающие без вовлечения системы комплемента; II тип — комплементзависимые цитотоксические реакции, связанные с повреждением клетки-мишени продуктами реакции антиген-антитело; III тип — иммунокомплексные реакции типа феномена Артюса, при которых повреждения обусловлены отложением в тканях циркулирующих иммунных комплексов, и IV тип — реакции гиперчувствительности замедленного типа, при которых речь идет исключительно о реакциях клеточного типа.

При большинстве аутоиммунных заболеваниях в повреждении клеток-мишеней главную роль играют реакции клеточного типа, возможно даже развитие гранулем, иммуноглобулины в процессы не вовлекаются (IV тип иммунопатологических реакций). При многих аутоиммунных болезнях наблюдается также второй тип иммунопатологических реакций, который включает патологические цитотоксические процессы. Реакции отличаются органным тропизмом, повреждения тканей обусловлены действием цитоплазматических лизосомальных ферментов,

клеточных медиаторов воспаления, местных тканевых гормонов. Антигенами могут служить как вещества, фиксированные на поверхности клеточной мембраны (бактериальные токсины, лекарственные препараты), так и непосредственно компоненты цитомембраны. В этом случае и идет речь об аутоиммунном заболевании. Атопические и анафилактические реакции для аутоиммунных заболеваний не характерны, хотя в некоторых случаях и происходит смена реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) в фазу обострения на реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в фазу ремиссии (Струков А.И., Грицман А.Ю., 1978; Серов В.В., 1982; Sell S., 1980).

Особо выделяют группу антительных болезней рецепторов — в их основе лежит реакции нейтрализации и инактивации с выработкой нецитотоксических аутоантител к рецепторам гормонов и медиаторов, а изменение тканей-мишеней характеризуется дистрофическими, атрофи-

Таблица 6

Классификация аутоиммунных болезней  
(по ЛЙегер, 1990; J.Cruise, R.Lewis, 1985)

Аутоиммунные болезни	
органоспецифические	органонеспецифические
<p>Гемоцитопении: гемолитические анемии, лейкопении, тромбоцитопении.</p> <p>Эндокринопатии: идиопатическая болезнь Аддисона, диффузный токсический зоб, аутоиммунные тиреоидиты, сахарный диабет 1-го типа, первичная микседема, гипер-, гипопаратиреоз, орхит.</p> <p>Аутоиммунный атрофический гастрит.</p> <p>Пернициозная анемия.</p> <p>Иммунные коагулопатии.</p> <p>Пузырчатка и подобные формы.</p> <p>Синдром Гудпасчера.</p> <p>Интерстициальный нефрит.</p> <p>Иммунологически обусловленное бесплодие.</p> <p>Болезни нервной системы: поствакцинальный энцефалит, демиелинизирующий полирадикулоневрит, рассеянный склероз.</p> <p>Поражения глаз: факогенный увеит, симптоматическая офтальмия.</p>	<p>Системная красная волчанка.</p> <p>Прогрессирующий системный склероз.</p> <p>Ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит.</p> <p>Узелковый периартериит.</p> <p>Дермато- и полимиозит.</p> <p>Болезнь Шьегрена.</p> <p>Аутоиммунный хронический гепатит.</p> <p>Первичный билиарный цирроз.</p> <p>Язвенный колит.</p> <p>Генерализованная миастения.</p>

ческими или гиперпластическими процессами (Йегер Л., 1990; Sell S., 1980; De Baets M., Vriesman D., 1985). Близки к таким аутоиммунным болезням и те, в основе которых также лежат реакции нейтрализации и инактивации, но аутоантитела вырабатываются не к рецепторам, а непосредственно к гормонам и медиаторам (Йегер Л., 1990; De Baets M., Vriesman D., 1985; Volpe R., 1985).

Широко распространена рабочая классификация аутоиммунных болезней, подразделяющая их в зависимости от локализации патологического процесса на органоспецифические и органонеспецифические (Петров Р.В., 1987; Йегер Л., 1990; Cohen J., 1986) (табл.6). Органоспецифические аутоиммунные болезни отличаются наличием одного, реже нескольких патогенетически значимых аутоантигенов (аутоантител), органе-, но не видоспецифических, и редко сочетаются с выраженным иммунным дефицитом. К группе органонеспецифических аутоиммунных болезней относят заболевания с иммунным ответом на многие аутоантигены разных тканей и органов, они часто сопровождаются иммунным дефицитом, иммунокомплексным поражением сосудистого русла, встречаются в различных сочетаниях (Йегер Л., 1990; Rose N., Маскау I., 1985; Cohen J., 1986). Однако для ряда болезней такое деление условно, существуют патологические расстройства, обладающие признаками обоих указанных типов, например, с локализацией процесса в одном органе и наличием органонеспецифических аутоантител.

## **2.2. ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Вовлечение вилочковой железы в патологический процесс при аутоиммунных болезнях несомненно. Это следует из самого характера иммунных нарушений с дисфункцией Т-системы иммунитета и подтверждается обнаружением различных патологических изменений вилочковой железы при этих заболеваниях. Однако главные вопросы остаются нерешенными. В чем сущность патологии вилочковой железы при аутоиммунных болезнях? Поражение вилочковой железы — причина или следствие аутоиммунного заболевания? Каковы механизмы участия дисфункции вилочковой железы в патогенезе аутоиммунных заболеваний? Одинакова или различна роль патологии вилочковой железы в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний?

В качестве ответа на эти вопросы предложено много концепций, главным недостатком которых является недоучет или даже неверное понимание характера изменений вилочковой железы. Не только малоизученность ее патологии при аутоиммунных болезнях, но и неоправданное использование таких терминов как «аутоиммунный тимит», «лимфофолликулярная гиперплазия» — причины создания концепций, оторванных от реальных фактов. Представления о роли поражения вилочковой железы при каждом аутоиммунном заболевании имеют свои особенности, но можно выделить три различные группы предположений:

1) дисфункция вилочковой железы — причина или условие развития аутоиммунного заболевания вследствие нарушения дифференцировки Т-лимфоцитов; 2) вилочковая железа — первая мишень аутоагрессии, в последующем происходит генерализация аутоиммунного процесса; 3) поражение вилочковой железы — Сочетанное или сопутствующее (вторичное) и не имеет важного патогенетического значения (Лямперт И.М., 1988; Йегер Л., 1990; Burnet F., 1962; Burnet F., Mackay I., 1962; Nicholson R., 1978; Sell S., 1980; Theofilopoulos A., Dixon F., 1985; Hofmann W. et al., 1990).

Предположение о нарушении продукции вилочковой железой Т-лимфоцитов принадлежит F. Burnet (1962). Его гипотеза о нарушении элиминации «запрещенных» (аутоагрессивных) клонов имеет лишь исторический интерес, так как, как уже было сказано, аутореактивные Т- и В-лимфоциты участвуют в физиологических аутоиммунных процессах (Йегер Л., 1990; Cumming I. et al., 1980). Однако другое его предположение, о снижении продукции Т-супрессоров, получило развитие в виде концепции о врожденной или приобретенной дисфункции вилочковой железы с нарушением дифференцировки регуляторных Т-лимфоцитов (Шальнев Б.И. и соавт., 1988, 1989; Йегер Л., 1990; Burnet F., Mackay I., 1962; Gershwin M. et al., 1978; Nicholson R., 1978; Sell S., 1980; Henry K., 1981). Вероятность этого подтверждается: 1) теоретической возможностью селективного дефицита Т-супрессоров в связи с отдельной дифференцировкой CD 4 и CD 8 лимфоцитов, начиная с определенных этапов их созревания в вилочковой железе; 2) повышением титра аутоантител и частоты некоторых аутоиммунных болезней при старении, то есть в условиях возрастной инволюции вилочковой железы; 3) высокой частотой аутоиммунных болезней у больных с врожденными иммунными дефицитами и у экспериментальных животных после операции тимэктомии; 4) наличием атрофии, опухолей вилочковой железы, дефицита тимических гормонов и положительного эффекта от терапии такими гормонами при некоторых аутоиммунных заболеваниях; 5) обнаружением различных дефектов эпителия вилочковой железы у животных со спонтанными аутоиммунными болезнями; 6) недостаточностью Т-системы иммунитета, главным образом, Т-супрессоров, у большинства больных при аутоиммунных заболеваниях.

Однако у больных аутоиммунными болезнями чаще описывают «лимфофолликулярную гиперплазию», а не атрофию вилочковой железы, продукция тимических гормонов при некоторых заболеваниях (генерализованной миастении, диффузном токсическом зобе) нередко повышена, как и в случаях с эндокриноактивными тимоматами, а дефицит Т-супрессоров выявляется не при всех аутоиммунных болезнях (Йегер Л., 1990; Henry K., 1981). Кроме того, не ясны причины и значение формирования лимфоидных фолликулов в ткани вилочковой железы.

Другие концепции о роли изменений вилочковой железы в патогенезе аутоиммунных болезней основаны на представлении об «аутоиммунном тимите». Так было расценено формирование лимфоидных фолликулов в ткани железы G. Goldstein (1966) по аналогии с изменениями щитовидной

железы при ее аутоиммунном поражении. В качестве доказательств развития «аутоиммунного тимита» приводят следующие факты: 1) частое выявление этих изменений вилочковой железы на ранних стадиях аутоиммунных болезней у нелеченных больных; 2) присутствие в вилочковой железе множества различных аутоантигенов, в том числе гетерогенных (эпителиальных тканей, поперечно-полосатых мышц и др.), обеспечивающих перекрестные реакции аутоантител; 3) наличие в крови у больных с аутоиммунными болезнями аутоантител, реагирующих перекрестно с эпителием и лимфоцитами вилочковой железы, причем экспериментально показано их появление до развития других проявлений аутоиммунного заболевания; 4) обнаружение фиксации в ткани вилочковой железы при аутоиммунных заболеваниях различных антител и иммунных комплексов (Агеев А.К., 1973; Гнездицкая Э.В. и соавт., 1977, 1980, 1984; Лямперт И.М., 1988; Gunn A. et al., 1964; Irvine W., Summerling M., 1965; Van Furth R. et al., 1966; Nicholson R., 1978). Однако эта концепция не объясняет причины трансформации физиологических аутоиммунных процессов в патологические, пусть даже вначале в пределах вилочковой железы. Предполагаемое ее вирусное или другой природы повреждение с нарушением целостности гемато-тимического барьера никак не доказано и возвращает к концепции о появлении «запрещенных» лимфоцитов. Повреждение гемато-тимического барьера не ведет к развитию аутоиммунного заболевания, как это видно из результатов частичной резекции вилочковой железы при ее опухолях, кистах, а в эксперименте — при изучении ее регенерации. Кроме того, детальное исследование изменений вилочковой железы при генерализованной миастении показало, что, по крайней мере при этом аутоиммунном заболевании признаки воспаления в ткани железы отсутствуют. При других аутоиммунных болезнях характер поражения вилочковой железы требует уточнения, но уже в настоящее время возможность развития «аутоиммунного тимита» как и употребление этого термина отвергается большинством авторов (Henry K., 1981; Arya S. et al., 1982; Otto H., 1984; Kristin H., 1989; Hofmann W. et al., 1990).

### **2.2.1. Изменения вилочковой железы при аутоиммунных болезнях**

Согласно литературным данным изменения вилочковой железы при аутоиммунных болезнях разнообразны, причем при одном и том же заболевании они бывают различными. Однако все это многообразие изменений можно свести к появлению лимфоидных фолликулов в ткани вилочковой железы на фоне ее гиперплазии, нормальной величины или атрофии, к гиперплазии или атрофии вилочковой железы без лимфоидных фолликулов и, в отдельных случаях, отмечают нормальное строение вилочковой железы (Levine G., Rosai J., 1978; Henry K., 1981; Otto H., 1984; Rosenow E., Hurley B., 1984; Kristin H., 1989; Ruchti Ch., Hess M., 1990; Wick M., Rosai J., 1990). В ряде случаев могут быть обнаружены опухоли вилочковой железы.

Наиболее характерным для аутоиммунных болезней считают появление в вилочковой железе лимфоидных фолликулов (Henry K., 1981; Otto H., 1984; Rosenow E., Hurley B., 1984; Hofmann W. et al., 1984, 1987, 1988, 1990). Лимфоидные фолликулы представляют собой очаговые скопления лимфоцитов, в которых происходит антигеннезависимая пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки и В-лимфоциты памяти.

Клеточный состав лимфоидных фолликулов представлен в основном В-лимфоцитами, но в них содержится до 10—15% Т-лимфоцитов, в основном, Т-хелперов и амплифайеров, кроме того, здесь находятся фолликулярные дендритные клетки и макрофаги. Роль Т-лимфоцитов заключается во взаимодействии с В-лимфоцитами, влиянии на их пролиферацию и дифференцировку, включению в антителолизис. Антиген, обработанный дендритной клеткой или макрофагом, распознается Т-лимфоцитом-хелпером. Т-хелпер посредством двух сигналов «включает» В-лимфоцит. Первый сигнал — специфический — представляет собой рецептор Т-лимфоцита в комплексе с антигеном. Второй сигнал — неспецифический стимулятор неизвестной природы. Макрофаги участвуют также в фагоцитозе отдельных лимфоцитов, подвергающихся апоптозу в центре размножения. Без участия фолликулярных дендритных клеток и Т-лимфоцитов лимфоидные фолликулы не образуются (Сапин М.Р. и соавт., 1978; Былков И., 1980; Хэм А., Кормак Д., 1983; Пол У., 1987; Nieuwenhuis P., Opstelten D., 1984).

До контакта с антигеном лимфоидные фолликулы называются первичными и состоят из плотного скопления малых лимфоцитов. После антигенной стимуляции в них образуется более темная периферическая зона, в которой сосредоточены малые лимфоциты, и центральная светлая, в которой преобладают лимфоциты, так называемый — центр размножения (герминативный центр), в нем осуществляется пролиферация В-лимфоцитов. Такой фолликул носит название вторичного. Центры размножения появляются обычно при достаточно массивной дозе антигена, длительном или повторном контакте с ним фолликулярных дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, и основная функция этих центров заключается, по-видимому, в выработке В-лимфоцитов памяти (Nieuwenhuis P., Opstelten D., 1984).

Локализуются лимфоидные фолликулы в В-зависимых зонах селезенки, лимфатических узлов, лимфоидной ткани миндалин, в подслизистом слое желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, а при различных патологических процессах обнаруживаются в строме различных органов, например, в легких, щитовидной железе и других (Кодолова И.М., Преображенская Т.М., 1980; Хэм А., Кормак Д., 1983; Warford A. et al., 1984). Хотя в ВПП вилочковой железы содержится до 2% В-лимфоцитов, встречаются плазматические клетки, но формирование там лимфоидных фолликулов не характерно. Обнаружение в вилочковой железе лимфоидных фолликулов принято расценивать как признак патологического процесса. При этом в ВПП появляются фолликулярные дендритные клетки, вокруг которых и группируются

В-лимфоциты, причем остается неясным, имелись ли эти клетки в ВПП ранее или мигрировали туда из крови (Зайратьянц О.В., 1992; Vofill M. et al., 1985; Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986). Ранее полагали, что лимфоидные фолликулы образуются непосредственно в паренхиме вилочковой железы, в ее медуллярной зоне или в области кортико-медуллярной границы (Агеев А.К., 1973; Henry K., 1981). Исследования последних лет убедительно доказали, что лимфоидные фолликулы локализируются за пределами ее истинной паренхимы, от которой они отделены базальной мембраной, в расширенных ВПП (Зайратьянц О.В., 1991, 1992; Vofill M. et al., 1985; Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986; Kristin H., 1989).

В зависимости от концепций, объясняющих формирование лимфоидных фолликулов в вилочковой железе, такие изменения получили название «гиперплазия вилочковой железы с лимфоидными фолликулами», «лимфофолликулярная гиперплазия вилочковой железы», «В-лимфоцитарная гиперплазия вилочковой железы», «аутоиммунный тимит», «дисплазия вилочковой железы» (Henry K., 1981; Arya S. et al., 1982; Rosenow E., Hurley B., 1984; Tridente G., 1985; Hofmann W. et al., 1990). Однако ни один из приведенных терминов не отражает того многообразия изменений вилочковой железы, при котором в ее ВПП могут формироваться лимфоидные фолликулы. Лимфоидные фолликулы в ткани вилочковой железы появляются не только при аутоиммунных болезнях. Так, их обнаруживают в 10—11% наблюдений у практически здоровых лиц по данным судебно-медицинских вскрытий, у 3—15% больных врожденными пороками сердца в операционных биоптатах вилочковой железы. Лимфоидные фолликулы чаще выявляются у детей и при изучении биопсийного, а не секционного материала (Лайсек Р., Барчи Р., 1984; Алекберова З.С., Прокаева Т.Б., 1986; Henry K., 1981; Rosenow E., Hurley B., 1984; Hofmann W. et al., 1990). В эксперименте образование лимфоидных фолликулов в ткани вилочковой железы можно вызвать введением антигена или только адьюванта Фрейнда (Лайсек Р., Барчи Р., 1984; Henry K., 1981). Описаны они и у детей при острых вирусных инфекциях, токсоплазмозе (Henry K., 1981; Hofmann W. et al., 1990). Кроме того, появление лимфоидных фолликулов в ткани вилочковой железы характерно для инфекционно-аллергических заболеваний, таких как ревматизм, бронхиальная астма, миокардиты (Ивановская Т.Е., Сорокин А.Ф., 1978; Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П., 1989; Henry K., 1981). Эти данные указывают на неспецифичность подобного явления. Однако в большинстве случаев лимфоидные фолликулы, как уже было сказано, формируются в вилочковой железе при патологических процессах и, прежде всего, при аутоиммунных заболеваниях и болезнях с аутоиммунными нарушениями. Лимфоидные фолликулы находят в вилочковой железе у 60—80% больных генерализованной миастенией, у 40—50% больных диффузным токсическим зобом и тиреоидитами, несколько реже — при других аутоиммунных эндокринных заболеваниях, а также при системной красной волчан-

ке, ревматоидном артрите, узелковом периартериите, системной склеродермии, дерматомиозите, некоторых формах гломерулонефрита, хронического гепатита и цирроза печени (Зайратьянц О.В., 1990, 1991, 1992; Henry K., 1981; Rosenow E., Hurley B., 1984; Berrih-Aknin S. et al., 1987; Kristin H., 1989). Иммунодепрессивная терапия (глюкокортикостероидами, цитостатиками) резко снижает частоту обнаружения лимфоидных фолликулов (Berrih-Aknin S. et al., 1987).

Следует<sup>4</sup> различать процесс формирования лимфоидных фолликулов в ВПП вилочковой железы без каких-то отклонений от ее нормального состояния и развитие лимфоидных фолликулов в сочетании с другими измерениями паренхимы железы. Объем и масса вилочковой железы при формировании в ней лимфоидных фолликулов могут превышать средние возрастные нормы, особенно, если наблюдается гиперплазия ее паренхимы. Нередко лимфоидные фолликулы появляются в вилочковой железе на фоне ее атрофии или в периваскулярных пространствах тимом (Зайратьянц О.В., 1992; Muller-Hermelink H. et al., 1986). В таких наблюдениях требуется проведение дифференциального диагноза с тимомегалией и опухолями вилочковой железы (тимомы и лимфомами).

### 2.3. ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИИ

Генерализованная миастения (Myasthenia Gravis) — органонеспецифическое аутоиммунное заболевание из группы антительных болезней рецепторов, клинически проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью разных групп поперечно-полосатых мышц (Лайсек Р., Барчи Р., 1984; Гехт Б.М. и соавт., 1986; Oosterhuis H., 1984; Lisak R. et al., 1987). Частота генерализованной миастении в популяции составляет до 0,1 на 1000 человек, соотношение мужчин и женщин — 1:1,5—2, средний возраст больных 30—40 лет (Drachman D., 1987; Grob D. et al., 1987). Патогенез генерализованной миастении связан с аутоантителами к ацетилхолиновым рецепторам — гетерогенной группой поликлональных аутоантител классов IgG, реже — IgM или IgA, способных блокировать, повреждать или ускорять деградацию ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны нервно-мышечных синапсов поперечно-полосатых мышц, что нарушает нервно-мышечную передачу (Drachman D., 1987; Newsom-Davies J. et al., 1987; Vincent A. et al., 1987; Lisak R., 1990). При этом заболевании отмечают нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Генерализованная миастения может сочетаться с аутоиммунными нарушениями щитовидной железы, надпочечников, сахарным диабетом I типа, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, системной склеродермией, дерматомиозитом (Гехт Б.М., Ильина Н.А., 1982; Гехт Б.М. и соавт., 1986; Шагал Д.И. и соавт., 1986; Oosterhuis H., 1984; Lisak R. et al., 1987; Lisak R., 1990). Интересно, что аутоиммунные болезни из группы ревматических присоединяются чаще после операции тимэктомии (Алекберова З.С., Прокаева Т.Б., 1986; Шагал Д.И. и соавт., 1986).

Получены неспоримые фактические данные, указывающие на участие дисфункции вилочковой железы в патогенезе генерализованной миастении, однако ее изменения при этом заболевании неоднозначны и довольно гетерогенны.

Патологические изменения в вилочковой железе, согласно литературным данным, при генерализованной миастении отмечаются у 90—100% больных, при этом обнаруженные изменения трактовались как «лимфофолликулярная гиперплазия вилочковой железы» у 37—70%, атрофия (иногда с лимфоидными фолликулами) у 25—50% и опухоли, преимущественно тимомы, — у 5—20% больных (Копьева Т.Н., 1967; Гехт Б.М., Ильина Н.А., 1982; Кузин М.И. и соавт., 1983; Lisak R., Барчи Р., 1984; Копьева Т.Н. и соавт., 1986; Oosterhuis H., 1984; Lisak R. et al, 1987; Lisak R., 1990). Лимфоидные фолликулы при лимфофолликулярной гиперплазии описывались как в истинной паренхиме вилочковой железы, так и в ее медуллярной зоне или в области кортико-медуллярной границы. Лишь исследования М. Vofill et al. (1985) и М. Kirchner et al. (1987) убедительно показали, что лимфоидные фолликулы в вилочковой железе при генерализованной миастении локализуются в пределах ВПП. Поэтому приводимые данные о частоте тех или иных изменений вилочковой железы не достоверны, если о размерах железы судить не выделяя ВПП, расширение которых может имитировать увеличение всего Органа. Кроме того, некоторые авторы использовали термин «лимфофолликулярная гиперплазия» независимо от состояния паренхимы вилочковой железы только при обнаружении лимфоидных фолликулов.

Современные электронно-микроскопические и иммуногистохимические исследования также проводились в большинстве случаев без учета состояния истинной паренхимы вилочковой железы. Такое «усредненное» изучение выявило обеднение субкапсулярной и внутренней кортикальной зон лимфоцитами, особенно с антигеном Т 10 (Janossy G. et al., 1986; Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986; Berrih-Aknin S. et al, 1987). Было отмечено аномально большое число эпителиальных клеток, несущих одновременно антигены субкапсулярных светлых (Mg 19) и внутрикортикальных темных (Mg 3) клеток, уменьшение числа клеток-«нянек», увеличение в медуллярной зоне количества интердигитирующих клеток, экспрессирующих антигены HLA-DR и Т 6 (Janossy G. et al., 1986; Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986; Newsom-Davies J. et al, 1987). Кроме того, считают характерным избыточное формирование тимических телец, имеющих вид кист с PAS-положительным детритом (Одинокова В.А. и соавт., 1988; Копьева Т.Н., Секамова С.М., 1990). Однако все эти изменения вполне объяснимы развитием акцидентальной инволюции вилочковой железы.

Данные о продукции тимических гормонов тоже неоднозначны, она может быть повышена, по-видимому, при гиперплазии вилочковой железы, или снижена (Henry K., 1981; Oosterom R. et al., 1981; Savino W. et al., 1982; Vach J.-F., Dardeune M., 1990). В литературе обсуждается возможное значение в патогенезе генерализованной миастении гиперпродукции тимопоэтина — одного из тимических гормонов, способного,

специфически связываясь с ацетилхолиновыми рецепторами, блокировать нервно-мышечную передачу (Lisak R., Барчи P., 1984; Oosterhuis H., 1984; Berrih-Aknin S. et al, 1987).

В последние годы различные авторы более или менее детально описывают при формировании лимфоидных фолликулов разрывы в базальной мембране на границе ВПГТ и медуллярной зоны, вблизи расположения светлых центров лимфоидных фолликулов. Со стороны медуллярной зоны такие участки отграничиваются пластом эпителиальных клеток с примесью интердигитирующих клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Некоторые авторы находят там фиксацию антител и иммунных комплексов (Гнездицкая Э.В. и соавт., 1977; Копьева Т.Н., Секамова С.М., 1990; Bofill M. et al., 1985; Janossy G. et al., 1986; Kirchner T. et al., 1986; Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986; Hofmann W. et al, 1987, 1988, 1990), нередко в таких пластах отмечаются признаки повреждения эпителиальных клеток, иногда образуется сеть коллагеновых волокон. Такие структуры, не характерные для других состояний вилочковой железы, отдельные исследователи расценивают как проявление «аутоиммунного тимита», хотя никаких признаков воспаления нет. Другие авторы считают их местом сенсибилизации Т- и В-лимфоцитов к ацетилхолиновым рецепторам миодных клеток, однако последние там не найдены (Гнездицкая Э.В. и соавт., 1977; Lisak R., Барчи P., 1984; Kirchner T. et al., 1986; Hofmann W. et al., 1987, 1988, 1990).

Важно отметить, что не получено никаких доказательств о вовлечении в патологический процесс миодных клеток вилочковой железы (Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986; Berrih-Aknin S. et al, 1987; Newsom-Davies J. et al., 1987), хотя сыворотка крови больных генерализованной миастенией может содержать антитела, реагирующие с ее миодными и эпителиальными клетками (Белецкая Л.В., 1972; Гнездицкая Э.В. и соавт., 1977). Ряд исследований также показал, что в сыворотке крови этих больных имеются антитела, направленные к особым, недавно выделенным пептидам эпителиальных клеток вилочковой железы, перекрестно реагирующими с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (Kirchner T. et al., 1986, 1988; Marx A. et al., 1989). Этот факт косвенно указывает на участие вилочковой железы в патогенезе генерализованной миастении.

По нашим данным, полученным от 2000 больных генерализованной миастенией, что по числу наблюдений является одним из самых крупных исследований в мире, патологические изменения вилочковой железы обнаружены во всех случаях, из них неопухолевые — в 87,35% и опухоли — в 12,7% (Зайратьянц О.В. и соавт., 1991; Зайратьянц О.В., 1992).

Изучение операционных биоптатов вилочковой железы показало, что у 64% больных с ее неопухолевыми изменениями и у 56% — с ее опухолями в пределах расширенных ВПП формируются лимфоидные фолликулы и повышается число плазматических клеток, продуцирующих IgG, реже — IgM или IgA. Часть иммуноглобулинов, синтезированных плазматическими клетками, это — аутоантитела к ацетилхоли-

новым рецепторам, а в составе лимфоидных фолликулов имеются сенсibilизированные к ацетилхолиновым рецепторам ауто-Т-хелперы и В-лимфоциты.

Комплексное морфологическое исследование вилочковой железы у больных генерализованной миастенией при неопухолевых ее изменениях, проведенное с учетом современных представлений о гистофизиологии этого органа и с использованием морфометрического метода, показало, что известные ранее данные о частоте и, в определенной мере, сущности ее различных изменений не верны. Это связано с тем, что до настоящего времени при проведении таких исследований не разделяли истинную паренхиму вилочковой железы (зоны коры и медуллярную) и ВПП. ВПП не следует относить к истинной паренхиме вилочковой железы, так как они не содержат ее эпителиальных клеток и представляют собой особую структурно-функциональную зону вилочковой железы, сходную с периферической лимфоидной тканью. Полученные нами данные полностью согласуются и глубже развивают положение, высказанное M. Bofill et al., которые в 1985 году описали ВПП как изолированные базальной мембраной и не относящиеся к истинной паренхиме зоны вилочковой железы. Наше исследование показало, что реакция ВПП на различные воздействия сходна с наблюдаемой в лимфатических узлах. В норме по своему строению они напоминают Т-зависимые зоны, а при генерализованной гиперплазии лимфоидной ткани, например, при инфекционно-аллергических заболеваниях, реже — в других случаях массивной антигенной стимуляции, в них формируются В-зависимые зоны — лимфоидные фолликулы.

Именно в расширенных ВПП накапливаются зрелые лимфоциты (соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры остается 2—4:1), растет число В-лимфоцитов и плазматических клеток (Staber F. et al., 1975; Levine G., Bearman R., 1980; Loning T. et al., 1980; Wiersbowski-Schmeel A. et al., 1984; Hofmann W. et al., 1984, 1987, 1988, 1990). Здесь обнаруживаются фолликулярные дендритные клетки, ауто-Т-хелперы, сенсibilизированные к ацетилхолиновым рецепторам, и плазматические клетки, продуцирующие антитела к ацетилхолиновым рецепторам, то есть все элементы, необходимые для формирования лимфоидных фолликулов (Janossy G. et al., 1986; Wekerle H., Muller-Hermelink H., 1986; Berrih-Aknin S. et al., 1987; Newsom-Davies J. et al., 1987). Интересно, что существует корреляция между количеством плазматических клеток, объемом лимфоидных фолликулов в вилочковой железе и уровнем аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам в крови (Berrih-Aknin S. et al., 1987; Grob D. et al., 1987; Newsom-Davies J. et al., 1987). Экстракты из ткани вилочковой железы от больных генерализованной миастенией и смешанные культуры ее клеток усиливают продукцию таких аутоантител сенсibilизированными к этому антигену лимфоцитами (Lisak R., 1990). Естественно, надо учитывать, что вилочковая железа является не единственным местом продукции аутоантител, так как основная их масса вырабатывается в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах (Berrih-Aknin S. et al., 1987; Newsom-Davies J. et al., 1987).

Расширение ВПП приводит к увеличению объема всей вилочковой железы, имитируя ее гиперплазию, в то время как размеры истинной паренхимы (коры и мозгового вещества), отвечающей за функцию органа, могут быть даже уменьшены. Следовательно, для анализа состояния вилочковой железы в условиях патологии крайне важно учитывать изменения ВПП, выделяя их в паренхиме этого органа. Исходя из прежних представлений, не выделяя истинную паренхиму и ВПП, пользуясь индексом Hammar (Агеев А.К., 1973) для вычисления размеров паренхимы вилочковой железы в целом, на нашем материале ее гиперплазию следовало бы диагностировать у 60% больных генерализованной миастенией, возрастную норму и атрофию — у 40%. Руководствуясь наличием в ткани вилочковой железы лимфоидных фолликулов, «лимфофолликулярную гиперплазию» можно было констатировать в 60% наблюдений, а еще в 4% случаев лимфоидные фолликулы отмечались при нормальном объеме ее паренхимы. Эти цифры согласуются с приведенными выше данными литературы о состоянии вилочковой железы при генерализованной миастении.

Однако частота изменений вилочковой железы с учетом объема только обеспечивающей функцию органа истинной паренхимы (коры и мозгового вещества) без ВПП оказалось иной. Гиперплазия истинной паренхимы составила 28%, возрастная норма — 40% и атрофия — 32% наблюдений. Нам удалось объективно доказать, что у больных генерализованной миастенией встречаются принципиально различные изменения вилочковой железы: с гиперпродукцией тимических гормонов при гиперплазии и возрастной норме объема истинной паренхимы у 2/3 больных и с дефицитом тимических гормонов при атрофии истинной паренхимы у 1/3. Очень важно, что такие показатели, как объемы истинной паренхимы и коры, оказались независимыми от длительности заболевания и терапии, в том числе и кортикостероидными гормонами. Следовательно, хроническая тимическая недостаточность с атрофией вилочковой железы развивается не в процессе болезни или лечения, а характеризует особый вариант изменений вилочковой железы при генерализованной миастении.

Ранее достоверной связи между характером поражения вилочковой железы и особенностями заболевания не выявлялось, хотя неоднократно поднимался вопрос о гетерогенности миастении (Гехт Б.М. и соавт., 1986; Hofmann I. et al., 1990; Lisak R., 1990). Разная эффективность операции тимэктомии, ряд клинико-иммунологических особенностей послужили поводом для выделения ювенильной генерализованной миастении (начало заболевания до 15-летнего возраста) и генерализованной миастении у взрослых (Lisak R., Барчи Р., 1984; Йегер Л., 1990; Oosterhuis H., 1984). Было ясно, что, несмотря на определенное сходство, заболевание протекает различно в указанных группах наблюдения, те или иные особенности встречаются с разной частотой у молодых больных и пациентов старшего возраста. Однако результаты исследования вилочковой железы без выделения ее истинной паренхимы и ВПП не позволяли найти клинико-морфологические корреляции. По-

лученные нами данные при сопоставлении результатов детального морфологического исследования вилочковой железы с клинико-иммунологическими показателями позволили выделить две формы генерализованной миастении при неопуховом поражении этого органа: I-я форма генерализованной миастении характеризуется гиперпродукцией тимических гормонов, гиперплазией или возрастной нормой объема истинной паренхимы вилочковой железы, II-я форма — дефицитом тимических гормонов и атрофией истинной паренхимы вилочковой железы. Как показала наша работа, различия генерализованной миастении у больных разного возраста объективно связаны с преобладанием I-й или II-й форм заболевания у этих групп.

### **2.3.1.1-ая форма генерализованной миастении**

I-я форма заболевания наблюдается преимущественно при ювенильной генерализованной миастении (85%), реже при генерализованной миастении у взрослых (42%), главным образом, у больных моложе 30 лет, а в среднем ее частота составляет 68%. Женщины заболевают в 5—7 раз чаще мужчин. Клиническими особенностями заболевания является преимущественное поражение скелетных и глазных мышц, но отсутствием дизартрии. Более выраженная мышечная слабость, по-видимому, связана с высоким титром аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам. По данным литературы именно больным этой группы свойственны антигены HLA B 8, DR 3, высокий титр и узкий спектр аутоантител. Иммунологически у таких больных по сравнению с контролем абсолютное число всех лимфоцитов и Т-лимфоцитов остается в пределах нормы (хотя снижается процентное содержание Т-лимфоцитов), повышено абсолютное число «0»- и В-лимфоцитов, а также усилена реакция бласттрансформации лимфоцитов. При этом, несмотря на то, что абсолютное количество Т-хелперов и Т-супрессоров остается в пределах нормы, повышен индекс соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры.

Операция тимэктомии у больных I-ой группы приводила, по нашим данным, только к отличным и хорошим результатам.

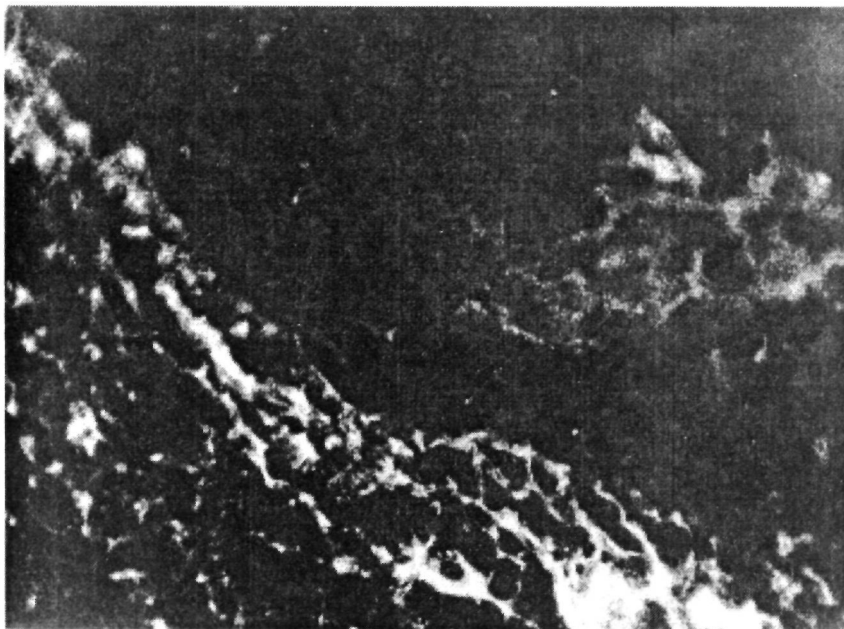
Изменения вилочковой железы при I-ой форме генерализованной миастении характеризуется повышением продукции тимических гормонов в сочетании с увеличением объема истинной паренхимы (гиперплазией) органа, которое наблюдается у 28% таких больных, или с его возрастной нормой, отмеченной у 40% больных. В большинстве случаев ВПП также гиперплазированы, поэтому вилочковая железа всегда выглядит увеличенной, ее объем достигает 162 см<sup>3</sup>, масса — 97 г. Несмотря на большие размеры истинной паренхимы во всех случаях имеются признаки акцидентальной инволюции вилочковой железы: очаги делимфатизации и в целом сниженное количество лимфоцитов коры, стертость границ коры и мозгового вещества, наличие крупных, типа кист с PAS-положительным детритом, тимических телец.

Отдельные исследователи, обратив внимание на крупные кистозные тимические тельца в ткани вилочковой железы в таких случаях,

делают вывод о специфичности этого явления для генерализованной миастении и даже связывают увеличение тимических телец с повышением гормональной активности органа. По нашим данным кистозные тимические тельца представляют одну из фаз их циклических изменений (см. схему 12) и неспецифичны для генерализованной миастении, тем более, что во многих случаях при этом заболевании тимические тельца не увеличены. Изменения тимических телец не связаны с гормональной активностью вилочковой железы, так как доказано, что они не имеют отношения к продукции тимических гормонов (Хлыстова З.С., 1987; Arya S. et al., 1982; Janossy G. et al., 1986), а увеличение их числа и объема зависит от степени лимфолиза (апоптоза лимфоцитов) (см. схему 14). При генерализованной миастении отмечается акцидентальная инволюция вилочковой железы, поэтому в части случаев пропорционально степени этой инволюции и гибели лимфоцитов коры могут наблюдаться крупные тимические тельца типа кист. Степень акцидентальной инволюции, как правило, не велика и не отражается на продукции тимических гормонов.

Более детальное исследование зон истинной паренхимы вилочковой железы показало, что субкапсулярная и внутренняя кортикальная зоны имеют обычное строение и, за исключением признаков повышенной продукции тимических гормонов эпителиальными клетками (рис. 9а), никаких отклонений от нормы не наблюдается. В медуллярной зоне, помимо частого увеличения числа и размеров тимических телец, увеличивается количество макрофагов и интердигитирующих клеток, что также характерно для акцидентальной инволюции. Кроме того, обнаруживаются особые изменения, отмеченные также многими другими авторами и характерные именно для этой формы генерализованной миастении, выражающиеся в разрывах базальных мембран (рис. 9б), ограничивающих мозговое вещество, в участках, где со стороны ВПП расположены лимфоидные фолликулы. В области разрывов смешиваются клеточные популяции медуллярной зоны и ВПП, со стороны мозгового вещества формируются пласты медуллярных эпителиальных клеток с примесью Т- и В-лимфоцитов, интердигитирующих и плазматических клеток и макрофагов. Нередко отмечается накопление коллагеновых волокон между эпителиальными клетками, склерозирование эпителиальных пластов. Особенностью эпителиальных клеток является избыточное накопление в них тонофиламентов, кератина и, одновременно, тимических гормонов. В таких пластах характерно формирование множества тимических телец с нарушенной дифференцировкой. Появляются как гигантские тельца-кисты с PAS-положительным содержимым, так и тельца «кле-точного» типа, представленные крупными скоплениями кератин-содержащих эпителиальных клеток. Однако, в целом, они ничем не отличаются от других тимических телец, расположенных за пределами пластов в медуллярной зоне. Миодные клетки в таких пластах не обнаружены. Нередко в этих пластах отмечаются очаговые отложения иммунных комплексов и/или иммуноглобулинов, там же в основном фиксируются иммуноглобулины после обработки срезов вилочковой железы сывороткой больных генерализованной миастенией. Иммуно-

а



б

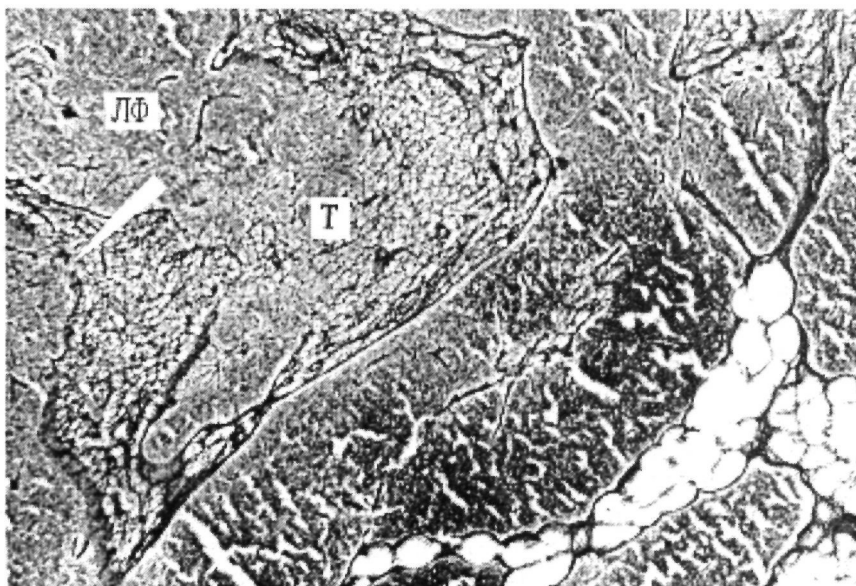


Рис. 9. Вилочковая железа при генерализованной миастении (1-ая форма),  
 а — большое количество тималинсодержащих субкапсулярных и медуллярных эпителиальных клеток в тимической дольке. Непрямой иммунофлюоресцентный метод с поликлональной антисывороткой к полипептидам тималина.  $\times 200$ .

б — расширенные ВПП с участками типа Т-зависимых (Т) и В-зависимых (лимфоидные фолликулы — ЛФ) зон при гиперплазии вилочковой железы с лимфоидными фолликулами. Стрелками указаны разрывы в базальной мембране ВПП. Импрегнация серебром по Футу.  $\times 200$ .

гистохимически показана активизация интердигитирующих клеток и макрофагов, повышенная экспрессия HLA-DR антигенов. Признаки повреждения клеток, тем более воспалительные изменения не наблюдаются, лишь отдельные эпителиальные клетки могут быть дистрофически изменены.

Причины появления вышеописанных структур и их значение не ясны. Нет никаких оснований расценивать эти изменения как «аутоиммунный тимит», также следует отвергнуть возможную роль миоидных клеток в их возникновении. Можно предположить, что такие структуры образуются вследствие коллапса сети медулярных эпителиальных клеток на границах с расширенными ВПП, либо благодаря пролиферации этих клеток, по аналогии с эпителиальными полулуниями в клубочках почки при экстракапиллярном продуктивном гломерулонефрите. Последнее представляется наиболее вероятным, так как имеется ряд сходных условий. Пласты эпителиальных клеток примыкают к участкам разрывов базальной мембраны ВПП, через эти разрывы вглубь пластов проникают иммунные комплексы и антитела, а также клетки ВПП (В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги). Изменения самих эпителиальных клеток — тенденция к накоплению кератина и образованию тимических телц, выработка тимических гормонов, представляют собой, по-видимому, реакцию на контакт с клетками ВПП и антителами. Со временем развивается склероз таких пластов, как и полулуний в клубочках почек.

Особый интерес представляют антитела, фиксирующиеся на некоторых эпителиальных (не миоидных) клетках вилочковой железы. Эти антитела могут быть направлены к пептидам, обнаруженным в части медулярных клеток и перекрестно реагирующих с аутоантителами к ацетилхолиновым рецепторам (Kirchner T. et al., 1988; Marx A. et al., 1989), а также к тимическим гормонам и другим антигенам. Под влиянием таких аутоантител может возникать не повреждение клеток-мишеней, а нарушение процессов их пролиферации и дифференцировки (реакции нейтрализации и инактивации), что и наблюдается в данном случае, например, в виде избыточного формирования тимических телц. Не исключено, что в свойственных этой форме генерализованной миастении лимфо-эпителио-мезенхимальных структурах на границе медулярной зоны и ВПП или происходит сенсбилизация Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам, как это полагают некоторые авторы (Гнездицкая Э.В. и соавт., 1984; Janossy G. et al., 1986; Berrih-Aknin S. et al., 1987), или аутоантитела встречаются с перекрестно-реагирующими антигенами вилочковой железы.

Участие дисфункции вилочковой железы в патогенезе 1-ой формы генерализованной миастении представляется несомненным, так как удаление железы ведет к ремиссии заболевания или значительному улучшению состояния больных. Таким образом, изменения вилочковой железы либо являются одной из причин развития этой формы генерализованной миастении, либо важным условием, поддерживающим течение болезни.

Пользуясь удачной терминологией I. Маскау (1987) можно сказать, что эти изменения — иницирующие или способствующие факторы развития 1-ой формы генерализованной миастении. Однако следует отвергнуть обсуждаемое рядом авторов (Гнездицкая Э.В. и соавт., 1984; Berrih-Aknin S. et al., 1987) непосредственное значение избытка тимических гормонов, в частности, тимопоэтина, способного блокировать нервно-мышечную передачу, а также аутоантител, образующихся в гиперплазированных ВПП. Эффект операции тимэктомии достигается не сразу, а через несколько месяцев после хирургического вмешательства и не коррелирует с уровнем аутоантител и тимических гормонов в крови. Возможно, что операция эффективна в связи с удалением органа, в котором поддерживается сенсбилизация лимфоцитов к аутоантигенам миоидных и эпителиальных клеток, включая ацетилхолиновые рецепторы первых и ацетилхолинорецептороподобные пептиды вторых. Однако прямых доказательств этому нет. Также вероятно, что удаление вилочковой железы приводит к ятрогенному иммунному дефициту, при котором меняется регуляция иммунных реакций (дефицит тимических гормонов, субпопуляций Т-лимфоцитов, вторичные эндокринные изменения после удаления вилочковой железы). Это предположение лучше объясняет факт, что эффект тимэктомии проявляется с большой задержкой.

Все сказанное выше о патогенезе генерализованной миастении прямо или косвенно уже обсуждалось отдельными исследователями (Oosterhuis H., 1984; Drachman D., 1987; Lisak R. et al., 1987; Lisak R., 1990), однако следует обратить внимание на несколько фактов, ускользнувших от их внимания вследствие того, что ранее не выделялись формы генерализованной миастении и не проводилось сравнительное изучение патологии вилочковой железы при разных аутоиммунных заболеваниях. Из всех аутоиммунных болезней только для 1-ой формы генерализованной миастении свойственна гиперпродукция тимических гормонов, не вызванная влиянием тимотропных гормонов (тиреоидных, тиреотропных, соматотропных); один из тимических гормонов — тимопоэтин специфически связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, то есть некоторые антиидиотипические аутоантитела к тимопоэтину будут также блокировать ацетилхолиновые рецепторы; из всех аутоантител, обнаруживаемых у больных генерализованной миастенией, получены клинико-иммунологические корреляции именно с блокирующими ацетилхолиновыми рецепторами (Newsom-Davies J. et al., 1987). Эти данные позволяют выдвинуть новую гипотезу патогенеза 1-ой формы генерализованной миастении и иначе осмыслить роль вилочковой железы в ее развитии. Согласно этой гипотезе заболевание может быть обусловлено аутоантителами к тимопоэтину и/или его рецепторам, которые сами, или антиидиотипические к ним, реагируют с ацетилхолиновыми рецепторами и клетками вилочковой железы. Можно предположить несколько вариантов реакций аутоантител (схема 15). Антитела могут быть направлены против экзогенных антигенов, сходных с ацетилхолиновыми рецепторами (например, антигены бактерий кишечной группы, перекрес-

**Схема 15. Возможные взаимодействия антиген-антитело при I-ой форме генерализованной миастении**

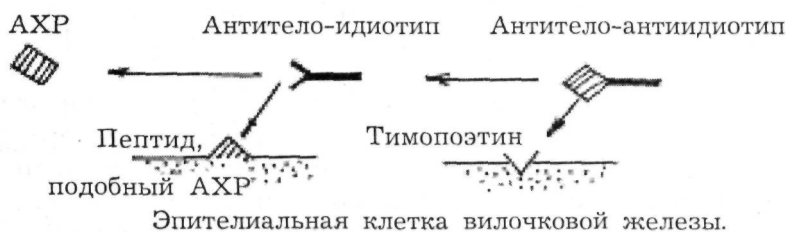
**I. АНТИТЕЛА (ИДИОТИП) НАПРАВЛЕННЫ ПРОТИВ АХР-ПОДОБНЫХ ЭКЗОГЕННЫХ АНТИГЕНОВ ИЛИ ПРОТИВ АХР**

**а) Экзогенные АХР-подобные антигены.**

Экзогенные антиген Антитело-идиотип Антитело-антиидиотип

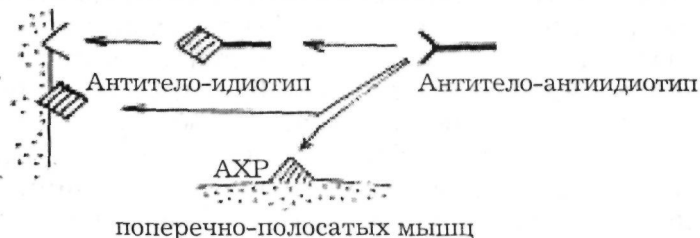


**б) АХР поперечно-полосатых мышц.**



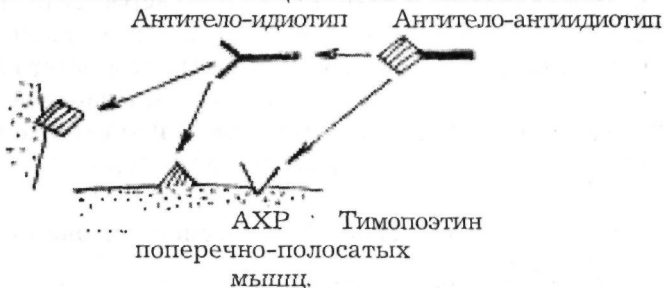
**II. АНТИТЕЛА (ИДИОТИП) НАПРАВЛЕННЫ ПРОТИВ ТИМОПОЭТИНА.**

Тимопоэтин.  
Пептид, подобный АХР.  
Эпителиальная клетка  
вилочковой железы.



**III. АНТИТЕЛА (ИДИОТИП) НАПРАВЛЕННЫ ПРОТИВ РЕЦЕПТОРОВ К ТИМОПОЭТИНУ.**

Рецептор к тимопоэтину.  
Пре-Т-лимфоцит



тно-реагирующие с ацетилхолиновыми рецепторами), или непосредственно к ацетилхолиновым рецепторам; в этом случае антиидиотипические антитела будут связываться в ткани вилочковой железы и в крови. Антитела могут быть также направлены против тимопоэтина и тогда антиидиотипические антитела будут блокировать ацетилхолиновые рецепторы. Антитела

могут быть направлены и к рецепторам тимопоэтина, в этом случае они будут перекрестно реагировать с ацетилхолиновыми рецепторами. Для доказательства высказанных предположений нужно найти в сыворотке крови больных 1-ой формой генерализованной миастении аутоантитела или иммунные комплексы с аутоантителами к тимопоэтину или его рецепторам, но подобные работы, к сожалению, пока не проводились. Предложенная гипотеза объясняет причины гиперпродукции тимических гормонов вилочковой железы, которая в таком случае может быть только вторичной, возможно, компенсаторной, но не причиной развития аутоиммунного заболевания. Тимические гормоны широко применяются в клинической практике, в том числе тимопоэтин и его аналоги, и обладают свойством подавлять патологические иммунные реакции (Лопухин Ю.М., 1982; Шальнев Б.И. и соавт., 1988, 1989; Тарасова Л.Р., 1989; Israel-Biet D. et al., 1983). В свою очередь, избыток тимических гормонов обуславливает гиперплазию вилочковой железы, что продемонстрировано в эксперименте (Ковальская Н.И. и соавт., 1984; Линднер Д.П. и соавт., 1985).

Таким образом, 1-ая форма генерализованной миастении встречается преимущественно у детей и женщин молодого возраста, характеризуется гиперпродукцией тимических гормонов, гиперплазией или возрастной нормой объема истинной паренхимы вилочковой железы, частой гиперплазией ее ВПП с формированием в них лимфоидных фолликулов. Иммунный статус больных отличается избыточной хелперной активностью Т-лимфоцитов и гиперреактивностью В-лимфоцитов. Конкретные механизмы участия вилочковой железы в патогенезе болезни остаются лишь гипотетичны. Вероятна иницирующая роль ее изменений или они имеют значение способствующего фактора, поддерживающего течение заболевания. Доказательством этого является 100%-ный положительный эффект операции тимэктомии при 1-ой форме генерализованной миастении. Хорошо объясняет изменения вилочковой железы гипотеза о патогенетическом значении аутоантител к тимопоэтину или его рецепторам, но для ее подтверждения требуются специальные и глубокие иммунологические исследования. Морфологическими особенностями изменений вилочковой железы при 1-ой форме генерализованной миастении, кроме уже названных, являются лимфо-эпителио-мезенхимальные структуры с избыточным формированием тимических телец на границе медулярной зоны и ВПП.

### **2.3.2. II-ая форма генерализованной миастении**

Как показали результаты нашего исследования, II-ая форма генерализованной миастении встречается, главным образом, у взрослых больных (58%), причем обычно у лиц старше 30—40 лет, и значительно реже — у детей и подростков (15%), в целом составляя 32% наблюдений генерализованной миастении. Соотношение мужчин и женщин практически равное, в отличие от 1-ой формы генерализованной миастении. Клиническими особенностями являются менее выраженная мышечная слабость,

преимущественное поражение бульбарных мышц, наблюдается дизартрия. По данным литературы этой форме генерализованной миастении свойственны антигены HLA A 2, B 7, DR 2, гаплотип DR T-4.1+, невысокий титр и широкий спектр аутоантител (Drachman D., 1987; Newsom-Davies J. et al., 1987; Smith C et al., 1987; Carlsson B. et al., 1990). Проведенное нами исследование показало, что показатели иммунного статуса больных со II-й формой отличаются от показателей пациентов с I-ой формой заболевания практически по всем параметрам (рис. 10а,б,в). Повышение абсолютного числа Т-, В- и «0»-лимфоцитов сочетается с абсолютным дефицитом Т-супрессоров и низким уровнем продукции IgG и IgA.

Изменения вилочковой железы характеризуются снижением продукции тимических гормонов при выраженной в разной степени атрофии ее истинной паренхимы, особенно корковой зоны. Объем вилочковой железы при II-ой форме генерализованной миастении, по нашим данным, составил от 2 до 14 см<sup>3</sup>, ее масса — 1,5—10 г. Объем коры варьировал от 0 до 7 см<sup>3</sup> у детей и до 0,6—4 см<sup>3</sup> у взрослых. Однако в части случаев нормальные размеры или гиперплазия ВПП, нередко с лимфоидными фолликулами в них, могли маскировать атрофию вилочковой железы.

Иммуногистохимически тимические гормоны обнаруживаются лишь в единичных субкапсулярных и медулярных эпителиальных клетках, при электронно-микроскопическом исследовании в эпителиальных клетках коры и мозгового вещества уменьшается число и размеры вакуолей, во многих из них накапливается электронно-плотный материал, что также свидетельствует о снижении продукции тимических гормонов. В коре сокращается число лимфобластов и клеток-«нянек». В паренхиме накапливаются макрофаги и интердигитирующие клетки, экспрессирующие HLA-DR и содержащие фаголизосомы и липидные включения. Полученные нами данные: дефицит тимических гормонов при атрофии истинной паренхимы вилочковой железы, уменьшение абсолютного числа Т-супрессоров и уровня иммуноглобулинов, являются доказательством наличия при II-ой форме генерализованной миастении хронической тимической недостаточности — приобретенного иммунного дефицита (Шальнев Б.И. и соавт., 1988,1989). Наши исследования также показали, что состояние истинной паренхимы вилочковой железы не зависит от длительности заболевания и терапии (Зайратьянц О.В., 1992), поэтому такой иммунный дефицит — одно из условий развития этой формы генерализованной миастении, а не следствие болезни или лечения. Изменения вилочковой железы являются, по-видимому, способствующим фактором патогенеза II-ой формы генерализованной миастении. Развитие атрофии вилочковой железы как исхода ее акцидентальной инволюции может быть вызвано теми же факторами, которые служат причиной заболевания. Например, инфекции, вызванные возбудителями, имеющими антигены, сходные с ацетилхолиновыми рецепторами, например, бактериями кишечной группы, иерсиниями, возможно, некоторыми

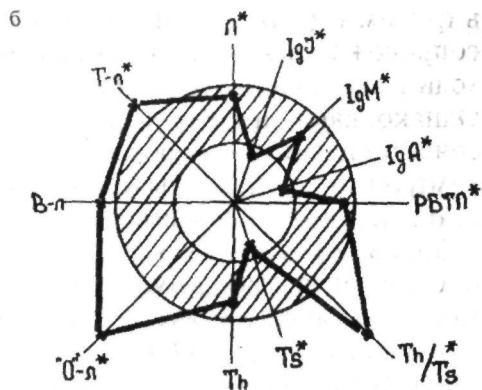
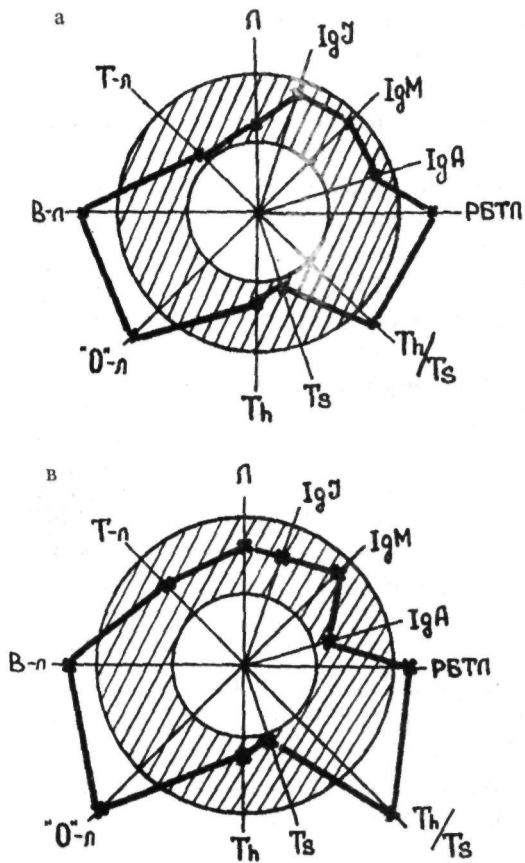


Рис. 10. Иммуный статус больных генерализованной миастенией.

а — I-ая форма генерализованной миастении.  
 б — II-ая форма генерализованной миастении.  
 в — все больные генерализованной миастенией.

Заштрихованы — пределы нормальных значений показателей; при выходе точки за пределы нормальных значений —  $P < 0,05$  по сравнению с нормой (контролем); звездочка — достоверная разница между I-й и II-й формами ( $P < 0,005 - 0,001$ ); Л — лимфоциты; Т-л — Т-лимфоциты; В-л — В-лимфоциты; «0»-л «0»-лимфоциты; Ts — Т-супрессоры; Th — Т-хелперы; Ts/Th — коэффициент Т-хелперы/Т-супрессоры; РТБЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов; IgA, IgM, IgG — иммуноглобулины; число лимфоцитов дано в абсолютных цифрах.

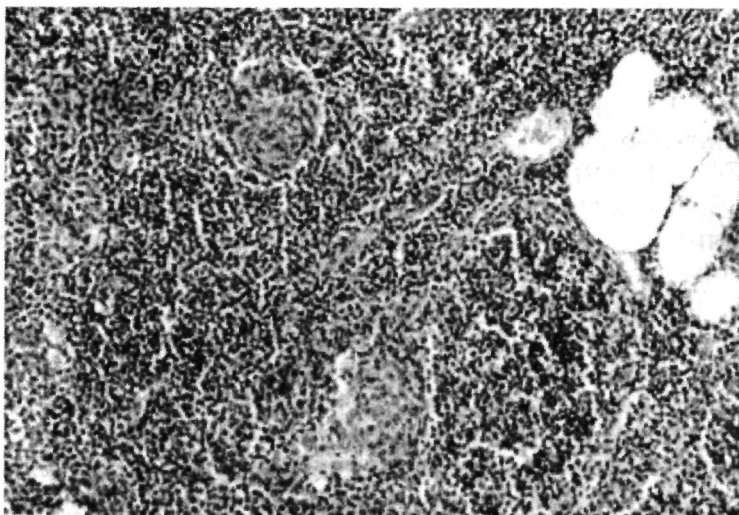


Рис. 11. Генерализованная миастения, II-я форма. Очаговые пролифераты эпителиальных клеток тимических тел. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ .

вирусами (Drachman D., 1987; Steffenson K. et al., 1987), будут сопровождаться выработкой перекрестно-реагирующих антител к ацетилхолиновым рецепторам и прогрессирующей атрофией вилочковой железы. Однако, как и при I-ой форме, нельзя исключить возможность первичной сенсибилизации лимфоцитов к антигенам вилочковой железы, включая тимопэтин и рецепторы к нему. Наиболее убедительным доказательством иной, чем при I-ой форме, роли патологии вилочковой железы в патогенезе заболевания является то, что операция тимэктомии, несмотря на последующую массивную патогенетическую терапию, неэффективна у 58% таких больных и даже ведет к ухудшению состояния 17% пациентов. Удаление вилочковой железы усугубляет тимическую недостаточность и иммунный дефицит.

Морфологическими особенностями изменений вилочковой железы при II-ой форме генерализованной миастении, кроме атрофии ее истинной паренхимы, гиперплазии ВПП с образованием в них лимфоидных фолликулов, являются нарушение формирования тимических телец, лимфо-эпителио-мезенхимальные структуры на границах с ВПП, несколько отличающиеся от описанных при I-ой форме, а также железистоподобные и солидные пролифераты эпителиальных клеток (рис.11). Особенностью лимфо-эпителио-мезенхимальных структур при II-ой форме генерализованной миастении является то, что в них не формируются тимические тельца и не обнаруживаются отложения иммуноглобулинов и иммунных комплексов. По-видимому, возникновение этих структур связано с коллапсом сети медуллярного эпителия, тем более, что они в разной степени склерозированы. Железистоподобные и солидные пролифераты ничем не отличаются от тех, которые можно встретить в атрофированной вилочковой железе при самых разных заболеваниях. Они были описаны многими авторами и постоянно наблюдаются в секционном материале (Агеев А.К., 1973; Henry K., 1981; Arya S. et al., 1982), но их присутствие при генерализованной миастении отмечено нами впервые (Зайратьянц О.В. и соавт., 1991). А.К.Агеев (1973) относил эти образования к гиперпластическим изменениям вилочковой железы, с чем трудно согласиться. Железистоподобные структуры аналогичны тем, из которых состоят дольки вилочковой железы при ее врожденной дисплазии — синдроме Незелофа (Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П., 1989), а солидные пролифераты чрезвычайно похожи на те, которые образуются при регенерации вилочковой железы после ее частичной резекции (Arya S. et al., 1982). Более вероятно, что подобные пролифераты представляют собой регенерирующие участки вилочковой железы при ее атрофии у больных генерализованной миастенией, а железистоподобные структуры — следствие нарушения регенерации, явление типа метаплазии.

Остаются не ясны причины наиболее интересной особенности вилочковой железы при II-ой форме генерализованной миастении — нарушения формирования тимических телец. Последние выявлялись не во всех дольках, многие были обызвествлены, небольших размеров, хотя

иногда встречались и крупные тельца типа кист. С одной стороны, это может быть также следствием дисрегенераторных процессов, но они специфичны для этой формы генерализованной миастении и вообще никогда больше не встречаются, причем в литературе подобные изменения также раньше описаны не были. Нарушение дифференцировки медуллярных эпителиальных клеток может быть обусловлено влиянием аутоантител (возможно, перекрестно-реагирующих) к эпителию вилочковой железы, с другой стороны, такие изменения могут быть первичными и являться причиной атрофии органа и развития хронической тимической недостаточности.

Как видно, для больных с П-ой формой генерализованной миастении операция не может быть рекомендована в качестве лечебного мероприятия. Для выяснения показаний к оперативному вмешательству при генерализованной миастении следует использовать указанные выше клинико-иммунологические особенности. Однако в ряде случаев они недостаточно информативны для практического применения. В то же время лечебный эффект тимэктомии проявляется не сразу, а через несколько месяцев. Поэтому клинические и иммунологические данные должны быть дополнены морфологическим исследованием. Нами был разработан способ прогноза исхода генерализованной миастении после операции тимэктомии, основанный на исследовании операционного биоптата вилочковой железы, который прост в исполнении и достаточно точен.

Для решения этого вопроса следует проводить морфометрическое исследование удаленной вилочковой железы, в ходе которого измеряется площадь и вычисляется объем коры паренхиматозных долек. Полученные данные сравниваются с предельными возрастными значениями (см. табл.5). При превышении или соответствии объема коры нормальным возрастным значениям можно прогнозировать благоприятный исход операции, а при ее показателях ниже возрастной нормы — неблагоприятный исход.

Предложенный способ прогнозирования эффекта операции тимэктомии впервые позволил сразу после операции предсказать ожидаемый через 1—3 года результат хирургического лечения, что дает возможность своевременного использования других методов лечения, а именно комплекса терапевтических и хирургических мероприятий (иммуномодулирующая терапия, операция спленэктомии).

Операции тимомэктомии с последующей комплексной патогенетической терапией являются наиболее эффективным методом лечения генерализованной миастении у большей части больных. По нашим данным тимэктомия привела к ремиссии заболевания или улучшению состояния пациентов в 86% наблюдений (данные на 5-й год после хирургического вмешательства). Достигнутые результаты оперативного лечения совпадают с лучшими статистиками зарубежных клиник: в среднем операции тимэктомии эффективны в 70—80% (Oosterhuis H., 1984; Berrih-Aknin S. et al., 1987; Drachman D., 1987; Grob D. et al., 1987).

### 2.3.3. Генерализованная миастения с опухолевыми изменениями вилочковой железы

Частота опухолей вилочковой железы у больных генерализованной миастенией на нашем материале составила 12,7% (253 случая из 2000 наблюдений), что совпадает с данными приводимыми другими авторами (Lisak R., Барчи P., 1984; Oosterhuis H. 1984; Lisak R., 1990). Разница между течением заболевания у больных генерализованной миастенией с неопухолевыми изменениями вилочковой железы и с ее опухолями известна давно. Возраст больных с опухолями в среднем на 10 лет больше, соотношение мужчин и женщин равное. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что, хотя специфические клинические симптомы у больных с генерализованной миастенией при опухолях отсутствуют, но, в отличие от наблюдений с ее неопухолевыми изменениями, преобладает тяжелое течение генерализованной миастении, достоверно чаще встречаются злокачественное течение и миастенические кризы в анамнезе. Результаты комбинированного лечения, включающего хирургическое вмешательство и иммунодепрессивную терапию, были значительно хуже при опухолях вилочковой железы, причем не только за счет прогрессирования опухолевого процесса. Полученные данные совпадают с известными из литературы (Успенский Л.В., 1968; Гехт Б.М. и соавт., 1986; Le Brigand H. et al., 1980; Fujimura S. et al., 1981; Verley J. et al., 1985; Maggi J. et al., 1986).

Исследования ряда авторов показали генетические и иммунологические различия между группами больных генерализованной миастенией с неопухолевыми изменениями вилочковой железы и ее опухолями. Так, для первой группы пациентов характерен генотип HLA B 8, DR 3, реже — A 2, B 7, DR 2, обычно достаточно узкий спектр аутоантител с частотой выявления аутоантител к антигенам поперечно-полосатых мышц (не ацетилхолиновых рецепторов) не более 50% (Drachman D., 1987; Newsom-Davies J. et al., 1987; Smith C et al., 1987; Carlsson B. et al., 1990). У больных с опухолями вилочковой железы (изучались наблюдения с тимоматами) преобладает генотип HLA-DR : DR 2, гаплотип DR T-2.1+, широкий спектр аутоантител к различным антигенам мышечных клеток, причем даже без клинических признаков генерализованной миастении у больных с тимоматами титр таких аутоантител в сыворотке крови повышен (Janossy G. et al., 1986; Drachman D., 1987; Williams C. et al., 1987; Carlsson B. et al., 1990).

Помимо вышеописанных признаков перспективно выявление в сыворотке крови больных антител к лимоннокислому экстракту мышечных клеток, что наиболее специфично для генерализованной миастении с опухолями вилочковой железы (Drachman D., 1987; Newsom-Davies J. et al., 1987). Опухоли вилочковой железы при генерализованной миастении более чем в 90% наблюдений представлены тимоматами, причем принято считать, что не характерен только их веретенноклеточный вариант (Lisak R., Барчи P., 1984; Шкроб О.С. и соавт., 1991; Oosterhuis H., 1984; Muller-Hermelink H. et al., 1986; Berrih-Aknin S. et al., 1987; Wick M., Rosai J., 1990). Независимо от типа тимомы иммуногистохимически выявляют экспрессию антигенов субкапсулярного и кортикального эпи-

теля (Leu 7, Мг 19, Мг 3), а также, как при неопухоловом поражении вилочковой железы, сочетание экспрессии антигенов Мг 19 и 3 одними и теми же клетками (Oosterhuis H.1984; Janossy G. et al., 1986; Muller-Hermelink H. et al., 1986; Berrih-Aknin S. et al., 1987; Wick M., Rosai J., 1990). Кроме того, обычно снижена экспрессия клетками опухоли HLA-DR антигенов и сохранена продукция тимических гормонов (Janossy G. et al., 1986; Muller-Hermelink H. et al., 1986). Только при генерализованной миастении из эпителиальных клеток тимом выделены пептиды, дающие перекрестную реакцию с антителами к ацетилхолиновым рецепторам. Эти пептиды не имеют отношения к ацетилхолиновым рецепторам миоидных клеток вилочковой железы (Kirchner T. et al., 1986; Marx A. et al., 1989). В ВПП тимом при генерализованной миастении нередко формируются лимфоидные фолликулы, а лимфоидный компонент опухоли включает в себя много незрелых Т-лимфоцитов (Muller-Hermelink H. et al., 1986; Schlhne M. et al., 1987; Wick M., Rosai J., 1990). Независимо от вида опухоли окружающая ткань вилочковой железы может быть гиперплазирована (с лимфоидными фолликулами) или атрофирована (Newsom-Davies J. et al., 1987; Wick M., Rosai J., 1990).

Клинико-иммунологические и генетические отличия двух типов миастении следует использовать для своевременной диагностики опухолей вилочковой железы, которые до настоящего времени выявляются нередко слишком поздно. По нашим данным длительность заболевания до операции у 25% таких больных составила более 3-х лет.

Операции тимомэктомии с последующей комплексной патогенетической терапией на нашем материале были эффективны в плане лечения генерализованной миастении в 63% случаев (данные на 5-й год после хирургического вмешательства), что совпадает с литературными данными (30-60%).

#### **2.4. ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ**

Изменения вилочковой железы при аутоиммунных эндокринопатиях по данным литературы изучались, в основном, при диффузном токсическом зобе, при других эндокринопатиях исследовались единичные случаи. При диффузном токсическом зобе чаще дается описание гиперплазии вилочковой железы, реже — определяется ее нормальная величина или атрофия, однако размеры ВПП при этом не учитываются. Отмечается, что уровень тимических гормонов в крови у больных диффузным токсическим зобом часто повышен (Henry K., 1981). Лимфоидные фолликулы обнаруживаются примерно в 1/3 наблюдений, как правило, на фоне гиперплазии вилочковой железы (Грачева К.Н., Одинокова В.А., 1969; Habu S. et al., 1971; Nicholson R., 1978; Otto H., 1984; Ruchti Ch., Hess M., 1990). Как и при генерализованной миастении, их описывают в мозговом веществе или в области кортико-медуллярной границы. При гиперплазии вилочковой железы отмечают увеличение объема как коры, так и, преимущественно, мозгового вещества за счет избыточного накопления лимфоцитов. Такая картина была названа «лимфоидной гиперплази-

ей» (Nicholson R., 1978; Henry K., 1981; Rose J., Lane C, 1982) и выявлялась она, в основном, у больных молодого возраста и с некомпенсированным гипертиреозом (Грачева К.Н., Одинокова В.А., 1969; Nicholson R., 1978; Hall R. et al., 1980; Sommers S., 1982; Fabris N. et al., 1986). Раньше увеличение вилочковой железы в сочетании с гиперплазией периферической лимфоидной ткани, лимфоцитозом в крови у больных диффузным токсическим зобом включали в понятие «тимико-лимфатический статус», которое в настоящее время справедливо отвергнуто (Нарычев А.А., 1971; Зайратьянц О.В., 1986; Owen M., Rennert M., 1979).

Сходные данные приводятся в литературе и в единичных исследованиях вилочковой железы у больных с идиопатической болезнью Аддисона: чаще описывают гиперплазию вилочковой железы, иногда с лимфоидными фолликулами (Potter E., Craig J., 1976; Goldstein A. et al., 1981; Rosenow E., Hurley B., 1984; Ruchti Ch., Hess M., 1990). Имеются публикации с описанием лимфоэпителиальных тимом у больных идиопатической болезнью Аддисона в сочетании с генерализованной миастенией (Salyer W., Eggston J., 1976; Ruchti Ch., Hess M., 1990). У больных сахарным диабетом, независимо от его типа, отмечают атрофию вилочковой железы. Такие же изменения характерны для больных с ауто-иммунной полиэндокринопатией (сочетание болезни Аддисона, сахарного диабета 1-го типа и аутоиммунного тиреоидита) (Мартынова Н.И. и соавт., 1987; Cruse J., Lewis R., 1985; Volpe R., 1987).

#### **2.4.1. Вилочковая железа при диффузном токсическом зобе**

Диффузный токсический зоб (базедова болезнь, тиреотоксикоз) — общее название для группы болезней щитовидной железы с развитием зоба и гипертиреоза, но обычно этот термин используется для обозначения аутоиммунного заболевания, известного также как болезнь Грейвса (Алешин Б.В. и соавт., 1973; Йегер Л., 1990; De Groot L., 1979; Cumming I. et al., 1980). Это органоспецифическая аутоиммунная болезнь из группы антительных болезней рецепторов (De Groot L., 1979; Sommers S., 1982; Hershman J., 1983; Schatz H., Doniach D., 1984). Основные клинко-иммунологические особенности диффузного токсического зоба (ДТЗ) приведены в таблице 7.

По результатам нашего исследования вилочковая железа при диффузном токсическом зобе значительно увеличена, ее объем нередко в 2 раза превышает возрастные показатели, главным образом, за счет расширения ВПП и мозгового вещества паренхиматозных долек. Объем коры обычно соответствует норме. Анализ материала показал, что, на основании величины паренхимы в целом, включая ВПП с наличием в нем лимфоидных фолликулов, гиперплазию вилочковой железы следует определить в 42% наблюдений, в остальных 58% ее величина соответствует возрастной норме. Однако большие размеры вилочковой железы обусловлены, как уже было отмечено, гиперплазией ВПП. Истинная паренхима, без ВПП, оказывается увеличенной лишь в 25% случаев.

**Клинико-иммунологическая характеристика  
аутоиммунных эндокринопатий  
(по Л.Йереп, 1990; Н.Сarlson, 1983; I.Cumming et al., 1980;  
L.de Groot, 1979; H.Schatz, D.Doniach, 1984; R.Volpe, 1987)**

	ДТЗ	ИБА	СД, I тип
Частота (на 1000 человек)	1,0	менее 0,01	менее 0,01
Средний возраст (годы)	20—40	30—50	30—50
Соотношение мужчин и женщин	1:4—10	1:2,5	1:2—4
Преобладающие антигены HLA	B 8, DR 3,5	B 8, DR 3	B 8, DR 3
Состояние Т-системы иммунитета	↑,↓ Т-лимфоцитов N,↓ Т-супрессоров ↑ «0»-лимфоцитов	↓ Т-лимфоцитов ↓ Т-супрессоров ↑ «0»-лимфоцитов	↓ Т-лимфоцитов ↓ Т-супрессоров ↑ «0»-лимфоцитов
Состояние В-системы иммунитета	гиперактивность	гиперактивность	гиперактивность
Спектр аутоантител	к тиреоцитам, клеткам других эндокринных желез, гормонам, лимфоцитам, АНФ, РФ (редко)	к клеткам коры надпочечников, других эндокринных желез, лимфоцитам, АНФ, РФ (редко)	к клеткам островков поджелудочной железы, других эндокринных желез, лимфоцитам, АНФ, РФ (редко)

Примечания: Т — повышено, А — снижено, N — нормальное число,  
АНФ — антинуклеарный фактор (антитела), РФ — ревматоидный фактор.

Гистологическое строение вилочковой железы отличается большим разнообразием. В наблюдениях с гиперплазией истинной паренхимы ткань железы представлена крупными округлыми паренхиматозными дольками с четко выраженной границей между корой и мозговым веществом. Субкапсулярная и внутренняя кортикальная зоны, в основном, густо заселены лимфоцитами с большим числом лимфобластов, но встречаются участки делимфатизации коры с коллапсом сети эпителиальных клеток. Мозговое вещество также отличается избытком лимфоцитов и большими размерами. В наблюдениях с нормальной величиной истинной паренхимы строение вилочковой железы соответствует II—IV стадиям акцидентальной инволюции и, если бы не крупные размеры мозгового вещества, железа была бы меньше нормальных возрастных значений. В некоторых случаях кора значительно делимфатизирована и практически не определяется, многие дольки атрофированы, сеть эпителиальных

клеток в них коллабирована, часть тимических телец обызвествлена. В наблюдениях с выраженной акцидентальной инволюцией также постоянно наблюдаются очаги пролиферации эпителиальных клеток с формированием железистоподобных и солидных структур.

Увеличение размеров ВПП отмечается примерно в 70% наблюдений, еще в 7% они соответствуют норме. Гистологическое строение ВПП аналогично Т-зависимым и В-зависимым зонам периферической лимфоидной ткани. Т-зависимые зоны отличаются скоплением малых лимфоцитов, по-видимому, зрелых Т-лимфоцитов, а также интердигитирующих клеток, макрофагов, отмечено большое количество эозинофильных лейкоцитов. В-зависимые зоны представлены лимфоидными фолликулами с крупными светлыми центрами, содержащими фолликулярные дендритные клетки, лимфобласты и макрофаги, фагоцитирующие фрагменты лимфоцитов, подвергшихся апоптозу. Такая картина указывает на длительную антигенную стимуляцию, активную фазу хронически протекающего иммунопатологического процесса. На протяжении всех ВПП постоянно встречаются небольшие очаговые скопления плазматических клеток. Лимфоидные фолликулы обычно локализуются в ВПП на уровне мозгового вещества. В базальной мембране ВПП в таких участках отмечаются множественные разрывы, в результате чего на границе ВПП и мозгового вещества формируются лимфо-эпителиально-мезенхимальные структуры, представленные медулярными эпителиальными клетками, Т- и В-лимфоцитами, плазматическими, интердигитирующими клетками и макрофагами. Однако пласты медулярных эпителиальных клеток, столь свойственные генерализованной миастении, не наблюдаются. В некоторых долях ВПП могут быть частично замещены жировой тканью, склерозированы и сливаются с аналогичным образом измененными междольковыми септами. Особенностью изменений вилочковой железы при диффузном токсическом зобе являются группы лимфоцитов, рассеянные среди жировой ткани ВПП и междольковых септ, чаще вокруг сосудов.

Иммуногистохимическое исследование выявляет повышенное количество (II—III балла по 3-х балльной шкале) тималинсодержащих эпителиальных клеток в наблюдениях с гиперплазией истинной паренхимы, умеренное — II балла — в остальных. Особенно много тимических гормонов определяется в медулярных эпителиальных клетках и в солидных пролифератах эпителия. Отложений иммунных комплексов или иммуноглобулинов ни в пределах истинной паренхимы, ни в ВПП не отмечается, за исключением фиксации иммунных комплексов с IgG и IgM на фолликулярных дендритных клетках светлых центров лимфоидных фолликулов. Плазматические клетки, расположенные в ВПП, продуцируют, главным образом, IgG и IgM. Кроме того, в мозговом веществе ж в ВПП выявлено чтока клеток, экспрессирующих HLA-DR антигены, по-видимому, эпителиальных, а также интердигитирующих клеток, макрофагов и активированных лимфоцитов.

При электронно-микроскопическом исследовании в наблюдениях с гиперплазией истинной паренхимы вилочковой железы отмечено увеличение числа и размеров вакуолей в субкапсулярных и медуллярных эпителиальных клетках и величины меж- и внутриклеточных кист в мозговом веществе. В субкапсулярной зоне много клеток-«нянек», лимфобластов, но, в то же время, и фигур апоптоза лимфоцитов. В макрофагах и интердигитирующих клетках медуллярной зоны увеличено количество лизосом, фаголизосом, липидных включений. В пределах ВПП часто встречаются эозинофильные лейкоциты на разных этапах созревания.

Таким образом, несмотря на то, что гиперплазию вилочковой железы с лимфоидными фолликулами, то есть «лимфофолликулярную гиперплазию», при диффузном токсическом зобе следовало бы диагностировать в 42% наблюдений, истинная частота ее гиперплазии с учетом истинной паренхимы без ВПП составляет всего 25% случаев, возрастная норма — 75%. Увеличение размеров вилочковой железы обусловлено, в первую очередь, гиперплазией ВПП, а также мозгового вещества долек, размеры коры не увеличены, в ряде случаев она атрофирована. В пределах расширенных ВПП формируются лимфоидные фолликулы, чаще со светлыми центрами. Признаки воспаления («аутоиммунный тимит») в ткани вилочковой железы не выявлены. В наблюдениях с нормальной величиной истинной паренхимы строение вилочковой железы соответствует акцидентальной инволюции различной степени, нередко — выраженной. Продукция тимических гормонов повышена в случаях с гиперплазией истинной паренхимы вилочковой железы и не отличается от контроля при нормальных размерах органа. В расширенных ВПП с лимфоидными фолликулами синтезируется, по-видимому, достаточно большое количество антител, на что указывают крупные светлые центры фолликулов и рассеянные группы плазматических клеток.

Изменения вилочковой железы при диффузном токсическом зобе не были достоверно связаны с возрастом больных, особенностями терапии, длительностью заболевания. Интересно, что они отличались у мужчин и у женщин: гиперплазия истинной паренхимы вилочковой железы была выявлена только у женщин, а у мужчин ее размеры оставались в пределах нормальных возрастных значений. Однако при сравнении морфометрических показателей вилочковой железы со стадиями тиреотоксикоза была получена следующая достоверная зависимость. По мере прогрессирования заболевания с II по V стадии практически все параметры вилочковой железы (размеры паренхимы, истинной паренхимы, коры, ВПП) уменьшаются. Эта закономерность не зависела от возраста больных и других показателей. Даже недостаточность надпочечников, которая развивается у больных диффузным токсическим зобом, начиная с III и особенно с IV стадий, и которая должна была бы привести к гиперплазии лимфоидной ткани, включая вилочковую железу (Нарычев А.А., 1971; Зайратьянц О.В. и соавт., 1990), у таких больных не влияет на ее состояние. Таким образом, гиперплазия вилочковой железы в целом и ее истинной паренхимы свойственны II—III стадиям тиреотоксикоза, а в IV и V стадиях нарастает инволюция вилочковой

железы. Судя по ее морфологическим изменениям, по мере прогрессирования тиреотоксикоза падает продукция тимических гормонов; кроме того, уменьшается образование антител плазматическими клетками ВПП.

Результаты нашего исследования позволяют критически проанализировать известные концепции о сущности изменений вилочковой железы и ее участия в патогенезе аутоиммунных изменений и эндокринных нарушений при диффузном токсическом зобе. Представления об «аутоиммунном тимите» как причине диффузного токсического зоба или о сочетанном аутоиммунном поражении щитовидной и вилочковой желез (Gunn A. et al., 1964; Nieuwenhuis P., Opstelten D., 1984) следует отвергнуть. Нужно отметить, что они уже давно критиковались разными авторами (Henry K., 1981; Arya S. et al., 1982; Otto H., 1984). Гипотеза о том, что вилочковая железа является основным местом продукции аутоантител при диффузном токсическом зобе, также не может быть принята. Во-первых, лимфоидные фолликулы в ткани вилочковой железы (в ее расширенных ВПП) выявляются менее, чем в половине наблюдений, во-вторых, по данным литературы, специфические для диффузного токсического зоба аутоантитела в ткани вилочковой железы обнаружить не удалось (Van Herle A., Chopra I., 1971; Weetman A. et al., 1984). Какая-то часть аутоантител действительно может синтезироваться плазматическими клетками ВПП вилочковой железы, как и при других, причем, не только аутоиммунных заболеваниях. Однако основная их масса образуется в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке и непосредственно в ткани щитовидной железы при диффузном токсическом зобе (Van Herle A., Chopra I., 1971; Weetman A. et al., 1984). Заслуживают внимания две концепции о возможной роли патологии вилочковой железы в патогенезе аутоиммунных нарушений при этом заболевании. Первая связывает его развитие с дисфункцией вилочковой железы, проявляющейся недостаточностью супрессорных механизмов в иммунной системе (Епишин А.В., 1983; Michie W. et al., 1967), а вторая — предполагает вторичность поражения железы вследствие иммунных и эндокринных нарушений (Simpson J. et al., 1975; Sommers S., 1982).

Для оценки этих концепций следует, прежде всего, решить, какие изменения вилочковой железы вызваны обменно-эндокринными расстройствами и, следовательно, являются вторичными. Вилочковая железа, как известно, представляет собой не только центральный орган иммунной системы, но и эндокринную железу, причем, ей принадлежит основная роль в регуляции взаимодействий иммунной и нейроэндокринной систем (Хмельницкий О.К. и соавт., 1983, 1986; Pierpaoli W. et al., 1977). Влияние вилочковой железы на нейроэндокринную систему осуществляется как непосредственно, например, с помощью тимических гормонов, так и опосредованно, в том числе через систему Т-лимфоцитов, которые, с одной стороны, секретируют интерлейкины, действующие на гипоталамус и другие нервные и эндокринные структуры, а с другой — регулируют продукцию В-лимфоцитами аутоантител к гормонам и их рецепторам (Комиссаренко В.П. и соавт., 1980; Шальнев Б.И. и соавт., 1988; 1989; Йегер Л., 1990; Pierpaoli W. et al., 1977;

dimming I. et al., 1980). Вилочковая железа находится в прямой и обратной связи со всеми эндокринными железами (Гриневиц Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989; Comsa J. et al., 1977; De Groot L., 1979). Тиреоидные гормоны относят к тимотропным, так как они непосредственно влияют на состояние вилочковой железы. В эксперименте показано, что избыток (эндо- или экзогенный) тиреотропных гормонов до определенного уровня вызывает гиперплазию вилочковой железы с преимущественным увеличением объема ее мозгового вещества и повышает продукцию тимических гормонов (Гриневиц Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989; Sheiff J. et al., 1977; Makinodan T., Junis E., 1980). Именно такие изменения по нашим данным наблюдаются при II—III стадиях тиреотоксикоза. Естественно, что на более поздних стадиях заболевания, когда терапия частично компенсирует гипертиреоз, а вследствие тяжелых обменных нарушений в органах преобладают дистрофические процессы, в ткани вилочковой железы прогрессирует акцидентальная инволюция с падением продукции тимических гормонов, делимфатизацией коры, замещением ВПП жировой и соединительной тканью. Этому не может помешать даже дефицит глюкокортикоидов, развивающийся у больных диффузным токсическим зобом на поздних стадиях тиреотоксикоза (Нарычев А.А., 1971), который должен был бы приводить к гиперплазии вилочковой железы с дефицитом тимических гормонов — варианту приобретенной тимомегалии (Семенов В.Ф., Афиногенова С.А., 1982; Никольский И.С. и соавт., 1985; Зайратьянц О.В. и соавт., 1987). Весомыми доказательствами того, что гиперплазия истинной паренхимы вилочковой железы и гиперпродукция тимических гормонов являются следствием гипертиреоза, служат следующие факты: после устранения гипертиреоза величина вилочковой железы нормализуется (Simpson J. et al., 1975; Nicholson R., 1978); в изученных нами наблюдениях с компенсированным гипертиреозом отсутствовали гиперплазия истинной паренхимы вилочковой железы и гиперпродукция тимических гормонов; операция тимэктомии неэффективна в большинстве случаев диффузного токсического зоба; гиперплазия вилочковой железы развивается не только при диффузном токсическом зобе, но и при гипертиреозе любой этиологии, например, при токсической аденоме щитовидной железы (Нарычев А.А., 1971; Nicholson R., 1978; De Groot L., 1979). Напротив, гипотиреоз ведет к атрофии вилочковой железы (Кемилева З., 1984; Makinodan T., Junis E., 1980). Таким образом, вторичность гиперпластических изменений вилочковой железы при диффузном токсическом зобе несомненна, однако нужно учитывать и возможное влияние тиреоидных гормонов на состояние вилочковой железы. Показано, что избыток тиреоидных гормонов приводит к гиперплазии вилочковой железы с признаками ее гиперфункции в сочетании с невысоким уровнем тимических гормонов в крови вследствие, как полагают, их ускоренного метаболизма на периферии (Кемилева З., 1984; Pierpaoli W. et al., 1977; De Groot L., 1979). Такое действие тиреоидных гормонов обусловлено, возможно, блокадой обратной связи между тиреоидными гормонами и ТТГ (тиреотропным гормоном гипофиза), уровень которого при этом резко повышается (Aleshin B.V. и

соавт., 1980; Aleshin B.V. et al., 1985). Кроме того, из ткани вилочковой железы выделены два фактора — лейкогененол (тимотиреоидный гормон) и антитиреоидный фактор (Rice F., McCurdy J., 1980), влияние которых на щитовидную железу оценить пока сложно. Следовательно, эндокринные нарушения у больных диффузным токсическим зобом могут усугубляться гиперактивностью вилочковой железы, причем не только в плане усиления гипертиреоза. Избыток тимических гормонов может быть одной из причин прогрессирующей, вначале относительной, а позднее — абсолютной недостаточности глюкокортикостероидов (Нарычев А.А., 1971; De Groot L., 1979). Кроме того, нельзя исключить, что гиперфункция вилочковой железы, связанная с другими причинами, может приводить к развитию зоба и гипертиреоза, сходного с диффузным токсическим зобом. Возможно, именно этот вариант тиреотоксикоза наблюдается у некоторых больных 1-ой формой генерализованной миастенией с гиперпродукцией тимических гормонов. В таких случаях у некоторых больных нередко оказывается эффективной операция тимэктомии или рентгенотерапии с облучением вилочковой железы (Агеев А.К., 1973; Van Herle A., Chopra I., 1971; Simpson J. et al., 1975).

Таким образом, можно считать доказанным, что изменения вилочковой железы при диффузном токсическом зобе вторичны и вызваны обменно-эндокринными нарушениями, они заключаются в гиперплазии ее истинной паренхимы, в основном медуллярной зоны, с повышенной продукцией тимических гормонов на ранних стадиях заболевания и нарастающей атрофией в финале. От эндокринных расстройств меньше зависят гиперплазия ВПП вилочковой железы и формирование в них лимфоидных фолликулов, образование лимфо-эпителио-мезенхимальных структур на границах ВПП и мозгового вещества. Нельзя, однако, исключить возможность существования вариантов тиреотоксикоза, при которых изменения вилочковой железы первичны и служат причиной развития зоба и гипертиреоза, но не аутоиммунных по своему патогенезу. Все сказанное позволяет сделать вывод о том, что поражение вилочковой железы у больных диффузным токсическим зобом играет роль способствующего фактора в патогенезе заболевания.

#### **2.4.2. Вилочковая железа при идиопатической болезни Аддисона**

Идиопатическая (аутоиммунная) болезнь Аддисона — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием хронического гипокортицизма в связи с иммунным воспалением и прогрессирующей атрофией коры надпочечников, с исходом в тотальный двухсторонний склероз (Алешин Б.В. и соавт., 1973; Йегер Л., 1990; Irvine W., 1980; Cruse J., Lewis R., 1985). Клинико-морфологические особенности болезни (ИБА) представлены в таблице 7. Патогенетическое значение имеют реакции клеточного иммунитета (клеточный цитоллиз), активность которых коррелирует со степенью поражения коры

надпочечников. У части больных основную роль играют цитотоксические и нецитотоксические (вариант идиопатической болезни Аддисона типа антительной болезни рецепторов) аутоантитела (Йегер Л., 1990). Нередко идиопатическая болезнь Аддисона является элементом полиэндокринопатии, сочетаясь с сахарным диабетом I типа (8% больных), аутоиммунным поражением щитовидной железы (17% больных), например, при болезни Шмидта (Йегер Л., 1990; Cumming I. et al., 1980; Irvine W., 1980; Cruse J., Lewis R., 1985).

Полученные нами данные об объеме и массе вилочковой железы при идиопатической (аутоиммунной) болезни Аддисона недостаточно точны, так как во всех случаях было сложно установить точные границы жировой ткани вилочковой железы и жировой клетчатки средостения. Объем вилочковой железы составил примерно от 45 до 85 см<sup>3</sup>, масса — от 45 до 100 г, что не отличается от данных при диффузном токсическом зобе и в среднем выше возрастной нормы. Исходя из размеров паренхимы вилочковой железы вместе с ВПП и наличия лимфоидных фолликулов, «лимфофолликулярную гиперплазию» следовало бы диагностировать в 25% случаев, гиперплазию без лимфоидных фолликулов — в остальных. Действительная же частота различных изменений вилочковой железы (истинной паренхимы без ВПП) соответствует гиперплазии — в 75%, возрастной норме — в 25%, атрофия отмечена не была. По сравнению с наблюдениями при диффузном токсическом зобе площадь паренхимы, истинной паренхимы и ВПП вилочковой железы в 1,5—2 раза больше, причем, если у больных диффузным токсическим зобом увеличение истинной паренхимы обусловлено, в основном, гиперплазией мозгового вещества, то при болезни Аддисона — как мозгового вещества, так и коры.

Гистологические изменения вилочковой железы сходны с описанными при ее гиперплазии у больных диффузным токсическим зобом: преобладают крупные округлые паренхиматозные дольки с неравномерно развитой, но широкой корой, богатой лимфобластами и малыми лимфоцитами, густо заселенным лимфоцитами мозговым веществом. Лимфоидные фолликулы локализуются в расширенных ВПП на уровне кортико-медуллярной границы, где в местах разрывов базальной мембраны формируются лимфо-эпителиально-мезенхимальные пролифераты, такие же, как в наблюдениях при диффузном токсическом зобе. Плазматические клетки локализуются в ВПП, их число уступает выявленному при диффузном токсическом зобе или генерализованной миастении.

Иммуногистохимическое исследование показывает, что несмотря на гиперплазию истинной паренхимы вилочковой железы, продукция тимических гормонов не повышена, а даже снижена: тималинсодержащие клетки немногочисленны, содержание полипептидов тималина оценено в I—II балла, что даже ниже, чем в контроле (II балла по 3-х балльной шкале). Отложений иммунных комплексов или иммуноглобулинов не отмечается.

Следовательно, по результатам нашего исследования, при идиопатической болезни Аддисона наблюдается гиперплазия истинной паренхи-

мы вилочковой железы в сочетании со значительным снижением продукции тимических гормонов. Обнаруженные изменения вилочковой железы характерны для приобретенной тимомегалии — поражения вилочковой железы в условиях хронического гипокортицизма любой этиологии (Зайратьянц О.В. и соавт., 1990). При дефиците глюкокортикостероидов усиливается пролиферация, но замедляется созревание и эмиграция Т-лимфоцитов вилочковой железы, что приводит к расширению истинной паренхимы, задерживается акцидентальная инволюция. Характерно также уменьшение продукции тимических гормонов (Чеботарев В.Ф., 1979; Семенов В.Ф., Афиногенова С.А., 1982; Никольский И.С. и соавт., 1985). Таким образом, несомненно, что изменения истинной паренхимы вилочковой железы при идиопатической болезни Аддисона вторичны и обусловлены дефицитом глюкокортикостероидов. Однако имеется и ряд особенностей, не свойственных тимомегалии, но сходных с найденными при других аутоиммунных заболеваниях. Это гиперплазия ВПП с формированием в них лимфоидных фолликулов, накоплением плазматических клеток; лимфо-эпителио-мезенхимальные структуры на границах мозгового вещества и расширенных ВПП в местах разрывов базальных мембран рядом с лимфоидными фолликулами.

В заключение хотелось бы подчеркнуть следующее обстоятельство: при идиопатической болезни Аддисона наблюдается хроническая тимическая недостаточность (хотя и при гиперплазии истинной паренхимы вилочковой железы), которая вызвана хроническим гипокортицизмом, однако, учитывая характер иммунных нарушений, изменения вилочковой железы, как элемент приобретенного иммунного дефицита, могут иметь значение способствующего фактора в патогенезе данного заболевания.

### **2.4.3. Вилочковая железа при аутоиммунной полиэндокринопатии**

Аутоиммунная полиэндокринопатия по материалам нашего исследования была представлена сочетанием идиопатической болезни Аддисона, сахарного диабета I B типа и, в большинстве случаев, аутоиммунного поражения щитовидной и половых желез у детей, умерших в возрасте 5—14 лет.

Сахарный диабет I B типа — органоспецифическое аутоиммунное заболевание с развитием абсолютной недостаточности инсулина вследствие иммунного воспаления или атрофии (реакции нейтрализации и инактивации) островков Лангерганса поджелудочной железы (Мартынова Н.И. и соавт., 1987; Йегер Л., 1990; Volpe R., 1985, 1987). Большое значение придают факту экспрессии HLA-DR антигенов В-клетками островков у таких больных (Cruse J., Lewis R., 1985; Volpe R., 1985, 1987), что, как и при диффузном токсическом зобе, позволяет клеткам-мишеням взаимодействовать напрямую с Т-лимфоцитами. Клинико-иммунологические особенности сахарного диабета (СД) I B типа представлены в

таблице 7. Тяжелые обменные нарушения в условиях сахарного диабета непосредственно влияют на иммунную систему, вызывая приобретенный иммунный дефицит (Чеботарев В.Ф., 1979; ЙегерЛ., 1990; Cruse J., Lewis R., 1985).

При аутоиммунных полиэндокринопатиях изменения вилочковой железы значительно отличаются от наблюдаемых при диффузном токсическом зобе и идиопатической болезни Аддисона. Объем и масса вилочковой железы колеблется от 6 до 40 см<sup>3</sup> и от 5 до 45 г, что, учитывая возраст больных (5—14 лет), соответствует возрастной норме или меньше ее. Сравнение средних параметров вилочковой железы при аутоиммунных полиэндокринопатиях с возрастной нормой показывает, что у таких больных выражена атрофия истинной паренхимы (коры и мозгового вещества) в сочетании с гиперплазией ВПП, которые имитируют крупные размеры железы. Руководствуясь величиной паренхимы, включая ВПП, и наличием лимфоидных фолликулов, «лимфофолликулярную гиперплазию» следовало бы диагностировать в 30% наблюдений, гиперплазию вилочковой железы без лимфоидной гиперплазии — в 30% наблюдений, возрастную норму — в 45% и атрофию — в 10%. Однако, как и других случаях, увеличение размеров вилочковой железы связано с гиперплазией лимфоидных фолликулов. Истинная частота изменений вилочковой железы составляет: возрастная норма — 18% и атрофия 82%. Особенно заметна атрофия коры долек вилочковой железы. Гистологическое исследование при аутоиммунных полиэндокринопатиях выявляет изменения вилочковой железы, соответствующие III—IV и даже V стадиям акцидентальной инволюции. В наблюдениях с возрастной нормой величины истинной паренхимы отмечается инверсия коры и мозгового вещества долек из-за выраженной делимфатизации субкапсулярной и внутренней кортикальной зон, хотя в части долек кора может быть еще сохранена, но значительно сужена. Постоянно наблюдаются очаги коллапса сети эпителиальных клеток коры. Количество тимических телец увеличено, преобладают III, IV и V фазы их развития, некоторые тельца обызвествлены. Таким образом, изменения при возрастной норме истинной паренхимы вилочковой железы соответствуют III стадии акцидентальной инволюции. В остальных наблюдениях, когда величина истинной паренхимы ниже возрастной нормы, большинство долек гистологически имеет вид однородных образований, состоящих из коллабированных пластов эпителиальных клеток с немногочисленными лимфоцитами, обызвествленными тимическими тельцами. В отдельных дольках встречаются железистоподобные пролифераты эпителиальных клеток, скопления макрофагов, содержащих липиды и PAS-положительный материал. Эти изменения соответствуют IV—V стадиям акцидентальной инволюции, то есть атрофии вилочковой железы.

Состояние ВПП и сосудов вилочковой железы при аутоиммунной полиэндокринопатии отличается от описанных при диффузном токсическом зобе и болезни Аддисона. Хотя ВПП гиперплазированы, в отдельных участках содержат много лимфоцитов и макрофагов и даже

лимфоидные фолликулы (примерно у 1/3 больных), в них постоянно отмечаются очаги разрастания соединительной и жировой ткани. В целом, несмотря на большие размеры, ВПП беднее лимфоцитами, лимфоидные фолликулы мельче, в них слабее выражены светлые центры. Строма вилочковой железы также изменена, в междольковых септах разрастается жировая и соединительная ткань (рис. 12а). Лимфо-эпителио-мезенхимальные структуры на границе ВПП и мозгового вещества склерозированы. Выраженные изменения выявляются со стороны сосудов: отмечается пролиферация эндотелия капилляров и артериол, плазморрагия, гиалиноз и склероз стенок артериол (рис. 12б). Эти изменения отражают диабетическую микроангиопатию, которая, по-видимому, является одной из причин атрофии истинной паренхимы вилочковой железы. Естественно, что в патогенезе атрофии истинной паренхимы играют роль и многие другие факторы, например, дефицит инсулина, другие обменно-эндокринные нарушения, что, в целом, «перевешивает» дефицит глюкокортикостероидов, который должен бы, как видно на примере изолированной идиопатической болезни Аддисона, приводить к гиперплазии вилочковой железы. Ранее диабетическая микроангиопатия в вилочковой железе не описывалась, но ее обнаружение закономерно, так как она носит генерализованный характер.

Таким образом, истинные изменения паренхимы вилочковой железы с учетом состояния ее ВПП при аутоиммунной полиэндокринопатии, как и при идиопатической болезни Аддисона, оказались иными, чем было принято считать раньше. Ни в одной из изученных групп не выявилось признаков воспаления вилочковой железы (аутоиммунного тимита). Наблюдаются атрофические изменения вилочковой железы, соответствующие III—IV стадиям акцидентальной инволюции, что указывает на уменьшение продукции тимических гормонов. Атрофия вилочковой железы усугубляется диабетической микроангиопатией. Склероз и липоматоз вилочковой железы в случаях аутоиммунной полиэндокринопатии значительно более выражен, чем при других аутоиммунных заболеваниях и также обусловлен, по-видимому, диабетической микроангиопатией.

Поражение вилочковой железы играет в патогенезе аутоиммунной полиэндокринопатии роль способствующего фактора, причем хроническая тимическая недостаточность прогрессирует в ходе болезни. В плане эндокринных нарушений может иметь значение то, что дефицит тимических гормонов приводит к повышению уровня в крови контринсулярных гормонов — глюкокортикостероидов, соматотропного гормона (Курбанов Т.Г. и соавт., 1989). Восстановление функции вилочковой железы при ее атрофии у экспериментальных животных нередко сопровождается ремиссией сахарного диабета (Йегер Л., 1990; Irvine W., 1980), а терапия гормональными препаратами вилочковой железы (тималином) способствует улучшению состояния больных сахарным диабетом вплоть до устранения необходимости инсулинотерапии (Курбанов Т.Г. и соавт., 1989). Этот эффект тимических гормонов может быть связан с

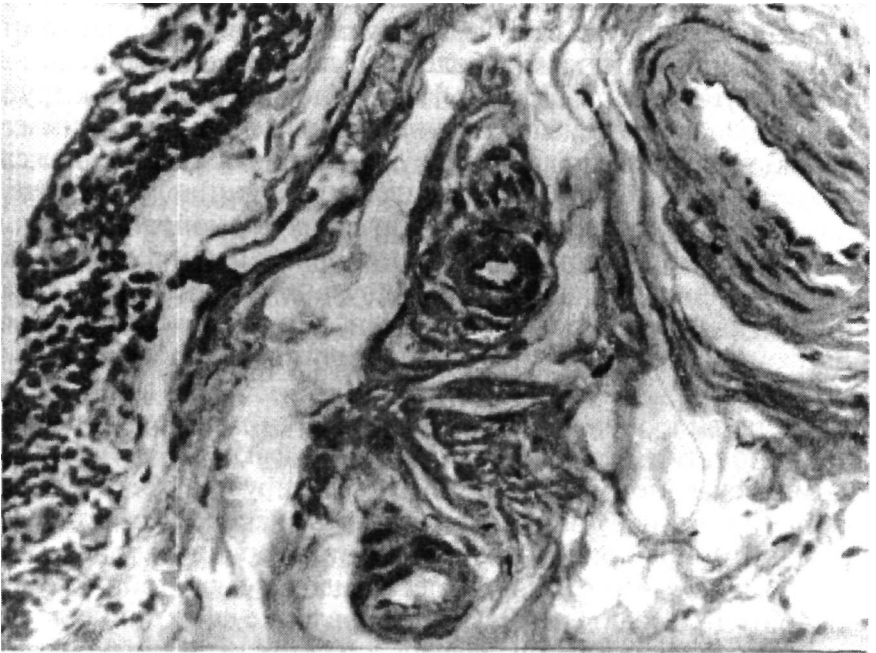
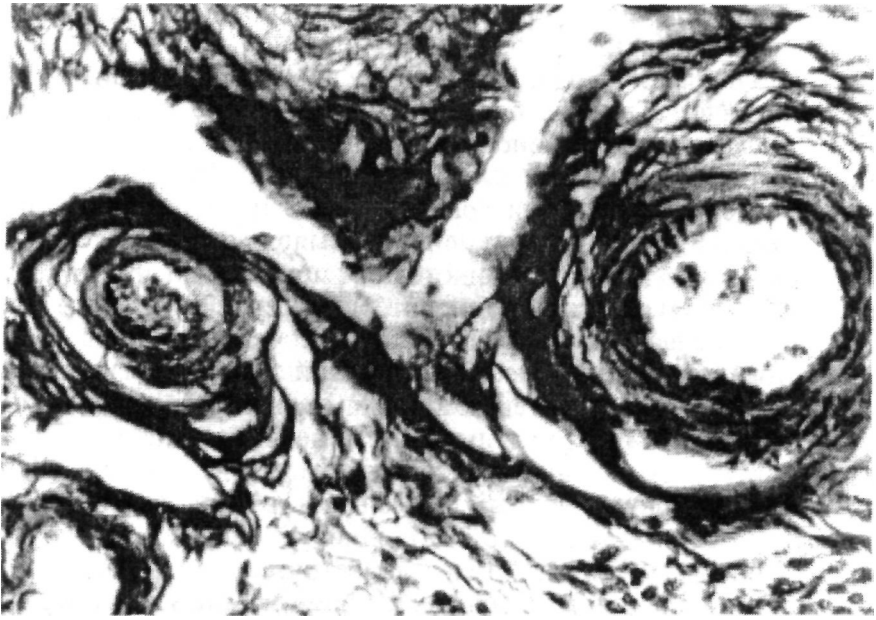


Рис. 12. Изменения вилочковой железы при аутоиммунной полиэндокринопатии с сахарным диабетом,  
а — склероз стенок мелких артерий, склероз и липоматоз ВПП.  
Окраска гематоксилином и эозином. х400.  
б — диабетическая микроангиопатия: гиалиноз стенок артериол.  
Окраска гематоксилином и эозином. х400.

подавлением продукции контринсулярных гормонов, а не только с коррекцией иммунных нарушений.

В заключение следует еще раз отметить, что общими изменениями, характерными для аутоиммунных эндокринопатий, являются гиперплазия ВПП и формирование в них в 25—42% случаев лимфоидных фолликулов, а также образование на границе ВПП и мозгового вещества долек лимфо-эпителио-мезенхимальных структур. Представляет интерес, что у женщин чаще наблюдается гиперплазия истинной паренхимы или ВПП, чем у мужчин. Гиперплазированные ВПП имеют некоторые особенности при различных заболеваниях. При диффузном токсическом зобе и идиопатической болезни Аддисона они густо заселены лимфоцитами с наличием Т- и В-зависимых зон (лимфоидных фолликулов), а при аутоиммунной полиэндокринопатии ВПП большей частью склерозированы, замещены жировой тканью, количество лимфоцитов и размеры лимфоидных фолликулов заметно меньше. Имеет свои особенности при каждом из этих заболеваний и истинная паренхима вилочковой железы. При диффузном токсическом зобе она гиперплазирована или в пределах возрастной нормы вследствие резко гиперплазированного мозгового вещества и неизменной, а иногда и уменьшенной коры; продукция тимических гормонов при этом также повышена или не изменена, но по мере прогрессирования заболевания развивается инволюция вилочковой железы, приводящая к уменьшению ее размеров и снижению продукции тимических гормонов. При идиопатической болезни Аддисона истинная паренхима вилочковой железы увеличена вследствие гиперплазии как коры, так и мозгового вещества, однако продукция тимических гормонов снижена. При аутоиммунной полиэндокринопатии истинная паренхима атрофирована, редко ее размеры остаются в пределах нормы, но кора уменьшена во всех случаях, как и продукция тимических гормонов. Присоединение различных заболеваний и осложнений приводит при всех эндокринопатиях к усугублению инволюции вилочковой железы, уменьшению размеров ее истинной паренхимы.

## 2.5. ПАТОЛОГИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

По данным литературы изменения вилочковой железы изучены в основном при системной красной волчанке, при других аутоиммунных ревматических заболеваниях встречаются лишь описания отдельных наблюдений.

При системной красной волчанке у нелеченных больных находят чаще гиперплазию, реже нормальную величину или атрофию вилочковой железы с лимфоидными фолликулами (Агеев А.К., 1973; Biggart J. et al., 1967; Dawkins R., 1975; Goldstein A. et al., 1981; Theofilopoulos A., Dixon F., 1985; Hofmann W. et al 1990; Ruchti Ch., Hess M., 1990), однако, в целом, описываемые изменения вилочковой железы зависят от возраста больных и, в основном, от иммунодепрессивной терапии. Истинная частота гиперплазии или атрофии железы (с учетом состоя-

ния **ВПП**) не изучалась. Независимо от состояния вилочковой железы уровень тимических гормонов у больных значительно снижен (Алекберова З.С., Прокаева Т.Б., 1986; Henry K., 1981). Описаны наблюдения системной красной волчанки у больных с тимоматами (Автандилов Г.Г., 1984; Алекберова З.С., Прокаева Т.Б., 1986; Simeone J. et al., 1975; Ruchti Ch., Hess M., 1990), причем гормонально неактивными (Claudy A. et al, 1983). Кроме того, это заболевание может развиваться через несколько лет после операции тим- и тимомэктомии (Агеев А.К., 1973; Алекберова З.С., Прокаева Т.Б., 1986).

Многие авторы отмечают дефекты эпителиальных клеток вилочковой железы у больных системной красной волчанкой, а также у мышей линии NZB/W с СКВ-подобным синдромом (Агеев А.К., 1973; De Vries M., Nijmans W., 1966; Sato J. et al., 1976; Gershwin M. et al, 1978). Описаны дистрофические изменения, снижение пролиферативной активности, слабое влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов. У мышей эти изменения быстро прогрессируют с возрастом (Gershwin M. et al, 1978). Иммуногистохимически в ткани вилочковой железы определяется фиксация антител иммунных комплексов (Гнездицкая Э.В. и соавт., 1984; Лямперт И.М., 1988).

Операция тимэктомии у больных системной красной волчанкой малоэффективна, а в эксперименте на модели волчанки у мышей линии NZB/W она способствует прогрессированию заболевания (Berrih-Aknin S. et al., 1987). Эти данные позволяют предположить, что патология вилочковой железы и патогенез иммунных нарушений при системной красной волчанке имеют свои особенности.

При других ревматических болезнях (ревматоидном артрите, узелковом периартериите, прогрессирующем системном склерозе, дерматомиозите) в описанных в литературе единичных наблюдениях отмечено появление в ткани вилочковой железы лимфоидных фолликулов, наличие «лимфофолликулярной гиперплазии» (Агеев А.К., 1973; Dawkins R., 1975; Rosenow E., Hurley B., 1984; Hofmann W. et al., 1990; Ruchti Ch., Hess M., 1990). Уровень тимических гормонов в крови у таких больных снижен (Henry K., 1981). В нескольких случаях заболевание сопровождалось наличием тимом.

### **2.5.1. Вилочковая железа при системной красной волчанке**

Системная красная волчанка — органонеспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся распространенным поражением сосудов, главным образом, микроциркуляторного русла (деструктивные и продуктивные васкулиты) и прогрессирующей организацией соединительной ткани (Насонова В.А., 1972; Йегер Л., 1990; Hughes G., 1976; Mathies H., 1983; Cohen A., Venet J., 1986; Lahita R., 1987). Поражение многих органов в различных сочетаниях создает полиморфизм клинико-морфологической картины заболевания. Наиболее часто (50—70% наблюдений) страдают почки с развитием специфического пролиферативного гломерулонефрита (Серов В.В. и соавт.1983; Hughes G., 1976; Mathies H., 1983;

Lahita R., 1987). В основе морфогенеза сосудистых и органных поражений лежит иммунное воспаление, при котором в фазу обострения действуют цитотоксические и цитолитические реакции иммунных комплексов, а в фазу ремиссии — цитотоксические реакции клеточного типа (Струков А.И., Грицман А.Ю., 1978; Gupta D., Talal N., 1985; Lahita R., 1987). Патогенез системной красной волчанки связывают с генетически обусловленными иммунными нарушениями, реализующимися под воздействием инфекционных, химических и физических факторов (Йегер Л., 1990; Cohen A., Benet J., 1986; Winchester R., 1986). Клинико-иммунологическая характеристика заболевания (СКВ) представлена в таблице 8.

Таблица 8

Клинико-иммунологическая характеристика ревматических болезней.  
(по В.А. Насоновой, 1972; Б.И. Шальневу и соавт., 1988,1989; Л. Йегер, 1990; Н. Mathies. 1983; А. Cohen. J. Benett, 1986)

	СКВ	РА	пес	УП	Дермато-миозит
Частота (на 1000 человек)	0,01—0,02	0,01	0,01	0,01	0,003—0,005
Средний возраст (годы)	20—40	40—50	30—40	30—50	5—15, 30—60
Соотношение мужчин и женщин	1:6—10	1:2—3	1:2—4	2—4:1	1:2—3
Преобладающие антигены HLA	B 8 BW 35 DR 3	B 7 B 27 DR 3, 4 DW4	BW 35 DRW 52 DR 1, 3		B 8
Состояние Т-системы иммунитета	4Т-лимф. 4-Т-супрес. Т«0»-л.	1Т-лимф. N,1Т-супрес. Т«0»-л.	Ы,1Т-лимф. Тт -супрес. Т«0»-л.	ЫДТ-лимф. N,1Т-супрес. Т«0»-л.	N,1Т-лимф. N,1Т-супрес. Т«0»-л.
Состояние В-системы иммунитета	гиперактивность	гиперактивность	норма или гиперреактивность	гиперреактивность	норма или гиперреактивность
Спектр ауто-антител	комплекс антинуклеарных, к клеткам, РФ и др.	РФ, АНФ, к коллагену, цитоке-ратинам, лимфоци-там	РФ, АНФ, к коллагену	РФ, АНФ	РФ, АНФ, к миоглобину, клеткам ВЖ, крови

Примечания: Т — повышено, 4- — снижено, N — нормальное число, АНФ — антинуклеарный фактор (антитела), РФ — ревматоидный фактор.

При изучении вилочковой железы больных системной красной волчанкой, если исходить из старых представлений, «лимфофолликулярную гиперплазию» следовало бы определить в 14% наблюдений, нормальные размеры органа независимо от наличия фолликулов — в 72% и атрофию — в 28% наблюдений.

Анализ изменений вилочковой железы с учетом современных данных о ее гистофизиологии позволил сделать следующие выводы. Истинная частота изменений вилочковой железы (истинной паренхимы без ВПП), определяемая при морфометрическом исследовании, при системной красной волчанке составляет: возрастная норма — 38% случаев и атрофия — 62% (Зайратьянц О.В. и соавт. 1990; Зайратьянц О.В., 1992). Наблюдается выраженная атрофия коры, которая вообще отсутствует в 50% случаев. Отмечается относительное увеличение площади ВПП (в процентах к площади других зон). Следует отметить также и относительное увеличение площади тимических телец в 81% наблюдений, средние цифры их площади в 2 раза превышают нормальные значения. Таким образом, можно считать, что для этого заболевания характерна в среднем атрофия вилочковой железы. С возрастом площадь паренхимы, истинной паренхимы, коры и тимических телец уменьшается, то есть сохраняется тенденция к возрастной инволюции, хотя это может быть связано с большей длительностью заболевания у людей старшего возраста.

Хотя морфометрические данные достаточно однородны и указывают на преобладание при системной красной волчанке выраженной атрофии вилочковой железы, ее морфологическая характеристика вариабельна. У детей вилочковая железа имеет четкие границы, дряблую консистенцию, петехиальные кровоизлияния под капсулой; у взрослых ее невозможно точно отделить от жировой клетчатки переднего средостения, она представлена жировой тканью с едва заметными серыми прослойками.

Гистологически изменения вилочковой железы соответствуют III—V стадиям акцидентальной инволюции. В 15% случаев паренхиматозные дольки округлые, небольших размеров, с резко уменьшенной, но сохраненной корой. Субкапсулярная и внутренняя кортикальная зоны делимфатизированы, местами с очагами коллапса сети эпителиальных клеток, местами — с небольшими скоплениями макрофагов. Однако встречаются и лимфобласты, фигуры митозов лимфоцитов. Медулярная зона нередко темнее, чем кора (инверсия слоев при III стадии акцидентальной инволюции) за счет большего содержания лимфоцитов. В ней также наблюдаются очаги коллапса эпителиальных клеток, встречается много макрофагов. Тимические тельца обычно многочисленны, преобладают тельца типа кист с PAS-положительным содержимым, но некоторые из них и обызвествлены. На границах с ВПП, где обнаружены разрывы базальной мембраны (рис. 13а) и эпителиальные клетки образуют небольшие коллабированные пласты, тимических телец особенно много. В 85% наблюдений, когда изменения вилочковой железы соответствуют IV—V стадиям, паренхиматозные дольки очень мелкие,

узкие, представлены пластами или тяжами вытянутых эпителиальных клеток с обызвествленными тимическими тельцами, единичными сохранившимися лимфоцитами и макрофагами. Деление долек на зоны отсутствует. В отдельных дольках встречаются железистоподобные пролифераты эпителиальных клеток, сходные с описанными при генерализованной миастении.

Электронно-микроскопически в дольках преобладают клетки типа темных эпителиальных. В их цитоплазме содержится большое количество тонофиламентов, лизосом, миелиноподобных телец и липидных включений. Вакуолей немного, в некоторых отмечаются миелиноподобные структуры. По периферии долек встречаются светлые эпителиальные клетки, тоже, однако, с увеличенным количеством тонофиламентов и различных включений, но с единичными вакуолями. Среди лимфоцитов преобладают зрелые, характерно множество фигур апоптоза. Сохранившиеся клетки-«няньки» опустошены. Постоянно отмечается большое количество макрофагов с фаголизосомами, липидными включениями, а интердигитирующие клетки немногочисленны.

Иммуногистохимически при исследовании истинной паренхимы обнаружено резкое снижение продукции тимических гормонов. Полипептиды тималина выявляются либо в единичных субкапсулярных и медуллярных эпителиальных клетках, либо, при более выраженной атрофии, только в отдельных клетках субкапсулярной зоны. Отложения иммунных комплексов или иммуноглобулинов отсутствуют, за исключением отдельных участков, примыкающих к разрывам базальных мембран ВПП в мозговом веществе.

ВПП по своему объему в абсолютных величинах (см<sup>3</sup>) не выходят за пределы нормальных значений, но в процентном отношении к площади паренхимы превышают их в 1,5—2 раза у лиц старше 20 лет. Строение ВПП отличается разнообразием: большая часть склерозирована и замещена жировой тканью, сливаясь с аналогично измененными междольковыми септами, меньшая — представлена лимфоидной тканью с признаками Т-зависимой зоны, лимфоидные фолликулы (В-зависимые зоны) обнаружены лишь в небольшой части наблюдений. Участки, сходные с Т-зонами, отличаются густой сетью ретикулярных волокон, скоплениями зрелых Т-лимфоцитов, макрофагов, интердигитирующих клеток, встречаются также группы плазматических клеток, продуцирующих IgM и IgG, гранулоциты, фибробласты и липобласты. Лимфоидные фолликулы, хотя и небольших размеров, с активными светлыми центрами, располагаются только в ВПП на уровне кортико-медуллярной границы и мозгового вещества. На их фолликулярных дендритных клетках откладываются IgM и IgG (рис.136), а по периферии мантийной зоны отмечаются группы плазматических клеток.

Помимо вышеописанных изменений обнаружено поражение сосудов и стромы вилочковой железы, сходное с наблюдаемыми в других органах при системной красной волчанке. Оно является специфичным для данного заболевания и позволяет говорить о наличии интерстициального волчаночного тимита, по-видимому, иммунокомплексной при-

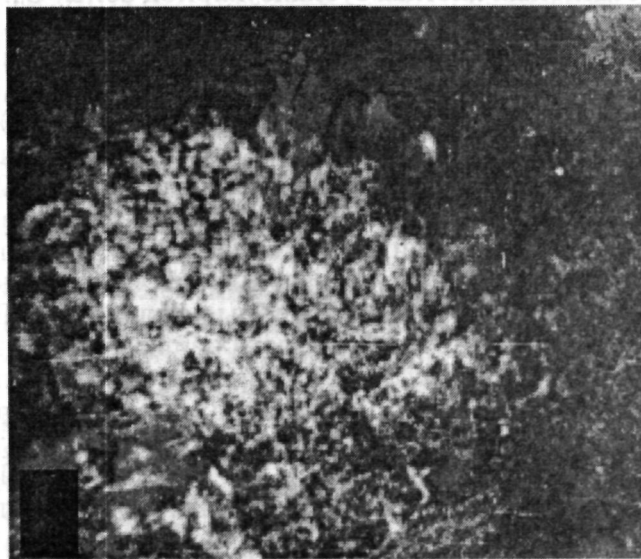
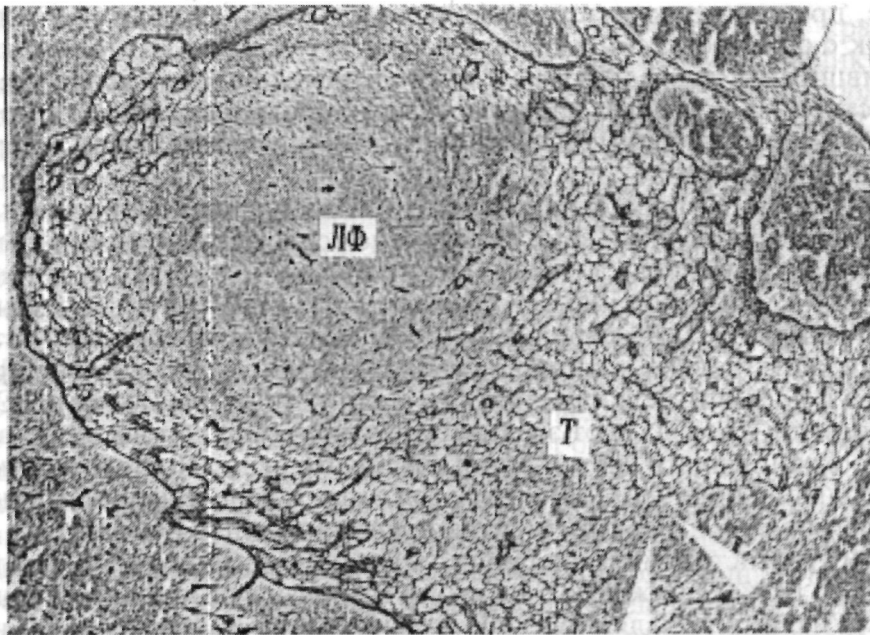


Рис. 13. Состояние ВПП вилочковой железы при системной красной волчанке.  
 а — ВПП с густой сетью ретикулярных волокон в участках сходных с Т-зависимыми зонами (Т) и единичными волокнами на месте лимфоидного фолликула (ЛФ), стрелками указаны места разрыва базальной мембраны ВПП. Импрегнация серебром по Футу. х60  
 б — отложения IgG на поверхности дендритных клеток в центре размножения лимфоидного фолликула. Прямой иммунофлуоресцентный метод с антисывороткой с IgG. х200.

роды. Следует отметить, что такие изменения не имеют ничего общего с гипотетическим «аутоиммунным тимитом», так как поражаются ВПП и междольковая стромы вилочковой железы, а не ее истинная паренхима.

Наиболее ярко интерстициальный тимит выражен при полиорганных аутоиммунных волчаночных кризах. Характерные для него изменения входят в морфологические критерии диагностики волчаночного криза. Они представлены распространенными фибриноидными некрозами стенок мелких сосудов и соединительной ткани в пределах ВПП и междольковой стромы в сочетании с выраженной ядерной патологией (кариорексис, хроматолиз, гематоксилиновые тельца). Развиваются тяжелые деструктивно-продуктивные васкулиты, преимущественно мелких артерий и артериол. Иммуногистохимически в очагах фибриноидных изменений выявляются отложения иммунных комплексов, также наблюдается их линейное отложение по ходу базальных мембран сосудов и базальных мембран, ограничивающих ВПП.

При меньшей активности заболевания отмечается картина продуктивного васкулита с умеренно выраженной ядерной патологией, нарастают склероз и липоматоз стромы ВПП и междольковых септ. Представляет интерес выявляемый в 55% наблюдений периартериальный склероз междольковых артерий, сходный с «луковичным» склерозом артерий селезенки, характерным для длительно болеющих системной красной волчанкой и для неактивной фазы заболевания. Иммуногистохимически постоянно обнаруживаются линейные отложения иммунных комплексов по ходу базальных мембран ВПП и сосудов. Их наличие не зависит от активности заболевания.

Таким образом, для системной красной волчанки характерна выраженная в разной степени атрофия вилочковой железы, сопровождающаяся снижением продукции тимических гормонов. Во многих наблюдениях отмечается V стадия акцидентальной инволюции: состояние, иногда называемое «аутоиммунной атрофией», что указывает на глубокую недостаточность функции вилочковой железы и приобретенный иммунный дефицит (Лашене Я., Сталиорайтите Е., 1969; Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П., 1989; Dougov N., 1986). Одновременно отмечается умеренная гиперплазия ВПП, примерно в 14% случаев в них обнаруживаются лимфоидные фолликулы, но в большинстве случаев ВПП склерозированы, с разрастанием жировой ткани. Также как и при других аутоиммунных заболеваниях, при системной красной волчанке в базальной мембране ВПП рядом с лимфоидными фолликулами выявляются разрывы базальной мембраны, со стороны мозгового вещества в этих участках формируются лимфо-эпителио-мезенхимальные структуры, иногда отмечаются очаговые скопления иммунных комплексов. Специфичным для системной красной волчанки является интерстициальный волчаночный тимит с поражением ВПП и междольковой стромы.

Степень обнаруживаемой при системной красной волчанке атрофии вилочковой железы очень велика. Такая атрофия не может являться только следствием самого заболевания или иммунодепрессивной те-

рапии, хотя она действительно усугубляется под влиянием интерстициального волчаночного тимита и вводимых при лечении глюкокортикостероидов. У экспериментальных животных с СКВ-подобными синдромами показано, что прогрессирующая атрофия вилочковой железы с дистрофическими изменениями ее эпителиальных клеток, снижение продукции тимических гормонов, угнетение реакций клеточного иммунитета предшествует развитию заболевания (Sell S., 1980; Theofilopoulos A., Dixon F., 1985). Напротив, восстановление функций вилочковой железы, введение тимических гормонов в эксперименте и у больных системной красной волчанкой ведет к уменьшению титра аутоантител, восстановлению функциональной активности Т-супрессоров, улучшает прогноз в плане поражения почек, хотя и не приводит к полной ремиссии заболевания (Sell S., 1980; Israel-Biet D. et al., 1983; Theofilopoulos A., Dixon F., 1985; Berrih-Aknin S. et al., 1987). Удаление вилочковой железы способствует прогрессированию системной красной волчанки (у мышей линии NZB) или не отражается на течении болезни (Theofilopoulos A., Dixon P., 1985; Berrih-Aknin S. et al., 1987).

Из сказанного видно, что поражение вилочковой железы с развитием хронической тимической недостаточности является одним из условий возникновения иммунных нарушений при системной красной волчанке. Становится понятным развитие этой болезни после операций тим- и тимомэктомии, а также при опухолях вилочковой железы (недавно проведенные исследования показали, что системная красная волчанка наблюдается при гормонально неактивных тимоммах с атрофией окружающей ткани вилочковой железы (Claudy A. et al., 1983)).

Следует признать, что гетерогенность поражения вилочковой железы при системной красной волчанке мнимая. Во всех случаях для этого заболевания характерна глубокая хроническая тимическая недостаточность. Она может быть врожденной, например, у некоторых экспериментальных животных с СКВ-подобными синдромами, у больных системной красной волчанкой на фоне врожденных иммунных дефицитов, или приобретенной, возникая от различных причин: удаления вилочковой железы, ее гормонально неактивных опухолей, атрофии в исходе акцидентальной инволюции.

Указать точное место хронической тимической недостаточности в патогенезе системной красной волчанки в настоящее время трудно. Повидимому, она играет роль способствующего фактора, так как далеко не всегда атрофия вилочковой железы и ее хроническая недостаточность сопровождаются развитием системной красной волчанки.

### **2.5.2. Вилочковая железа при других ревматических заболеваниях**

Ревматоидный артрит — аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим рецидивирующим синовитом, системным иммунокомплексным васкулитом (но гломерулонефрит редок) и частым (у 25—60% больных) развитием амилоидоза (Тареев Е.М., 1978; Шаль-

нев Б.И. и соавт., 1988, 1989; Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983). По мнению большинства авторов это органонеспецифическое заболевание, хотя некоторые считают его органоспецифическим (Шальнев Б.И. и соавт., 1988; Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983). Патогенез ревматоидного артрита (РА) связывают с врожденными или приобретенными иммунными нарушениями (см. табл. 8), которые реализуются под действием инфекционных факторов (Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983; Pope R., Talal N., 1985).

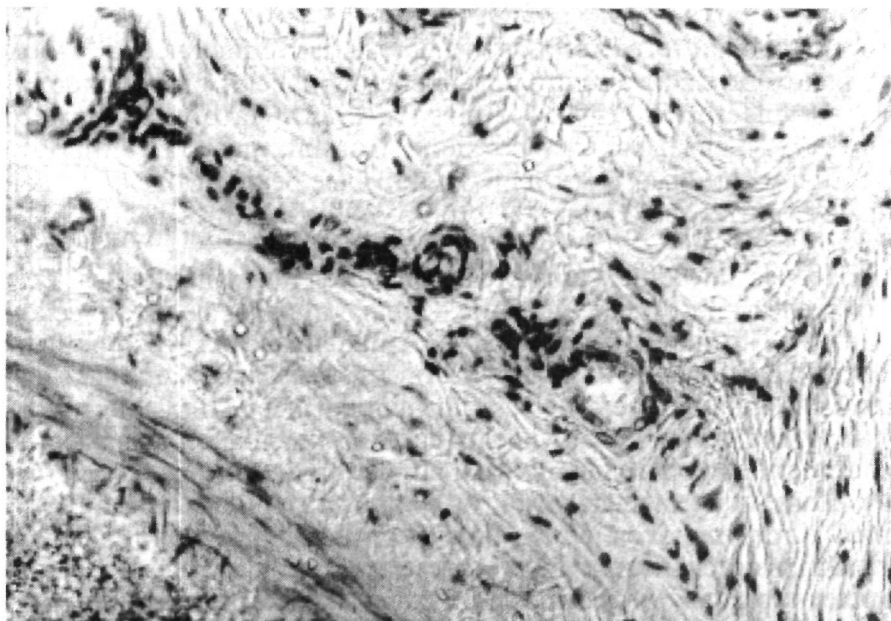
При ревматоидном артрите выявляются нормальные размеры вилочковой железы или ее уменьшение. Однако при морфометрическом исследовании истинная паренхима во всех наблюдениях атрофирована. ВПП умеренно расширены или соответствуют нормальным возрастным значениям, как правило, не содержат лимфоидных фолликулов.

При гистологическом исследовании отмечается выраженная в разной степени атрофия паренхимы вилочковой железы, соответствующая IV-V степени акцидентальной инволюции. При активной фазе заболевания определяются слабо выраженные продуктивные васкулиты (рис. 14а), в остальных случаях — склероз стенок артериол. Иммуногистохимически выявляются отложения иммунных комплексов по ходу базальных мембран отдельных сосудов, а в ВПП — группы плазматических клеток, продуцирующих IgM и IgG. В наблюдениях с вторичным амилоидозом удается обнаружить отложения амилоида (рис. 14б) в стенках мелких сосудов вилочковой железы.

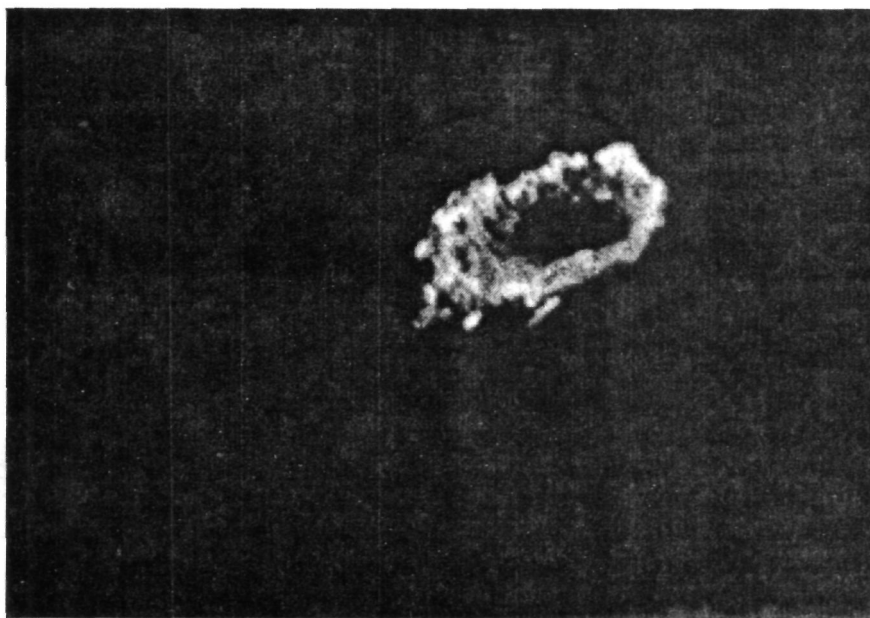
Изменения истинной паренхимы вилочковой железы при ревматоидном артрите говорят о наличии хронической тимической недостаточности. На значение последней в патогенезе ревматоидного артрита указывают хорошие результаты лечения этого заболевания тимическими гормонами (Jacobs R. et al., 1984; Franchimont P., Bolla K., 1985). По-видимому, как и при системной красной волчанке, поражение вилочковой железы играет роль способствующего фактора.

Относительно специфическими изменениями для ревматоидного артрита являются обнаруженные продуктивные васкулиты, а при развитии вторичного амилоидоза — отложения амилоида в стенках артериол. Такое поражение сосудов усиливает атрофию истинной паренхимы и усугубляет хроническую тимическую недостаточность.

Прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия) — органонеспецифическое аутоиммунное заболевание, которому свойственны прогрессирующий склероз соединительной ткани и сосудов, в основном микроциркуляторного русла, с преимущественным поражением кожи, скелетных мышц, сердца («склеродермическое сердце»), почек («истинно склеродермическая почка») (Шальнев Б.И. и соавт., 1988; Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983). Возможно развитие иммунокомплексных васкулитов (Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983). Патогенез прогрессирующего системного склероза (ПСС) связывают с иммунными нарушениями (см. табл. 8), причем, в отличие от других аутоиммунных болезней, повышена активность Т-супрессоров (Йегер Л., 1990). Большую роль играет гиперпродукция интерлейкинов и нарушение метабо-



а



б

Рис. 14. Изменения слюнной железы у больных ревматоидным артритом.  
а — продуктивный капиллярит, выраженный склероз ВПП.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ .  
б — отложение амилоида в стенке артериолы слюнной железы.  
Окраска тиофлавином.  $\times 400$ .

лизма коллагена (Йегер Л., 1990; Mathies Н., 1983). Аутоиммунная природа заболевания некоторыми авторами подвергается сомнению (Йегер Л., 1990).

При прогрессирующем системном склерозе площадь всей паренхимы вилочковой железы в пределах возрастной нормы или несколько уменьшена. Размеры истинной паренхимы без ВПП уменьшены во всех случаях, как и величина коры. Атрофия истинной паренхимы сопровождается расширением ВПП, лимфоидные фолликулы в наших наблюдениях отсутствовали.

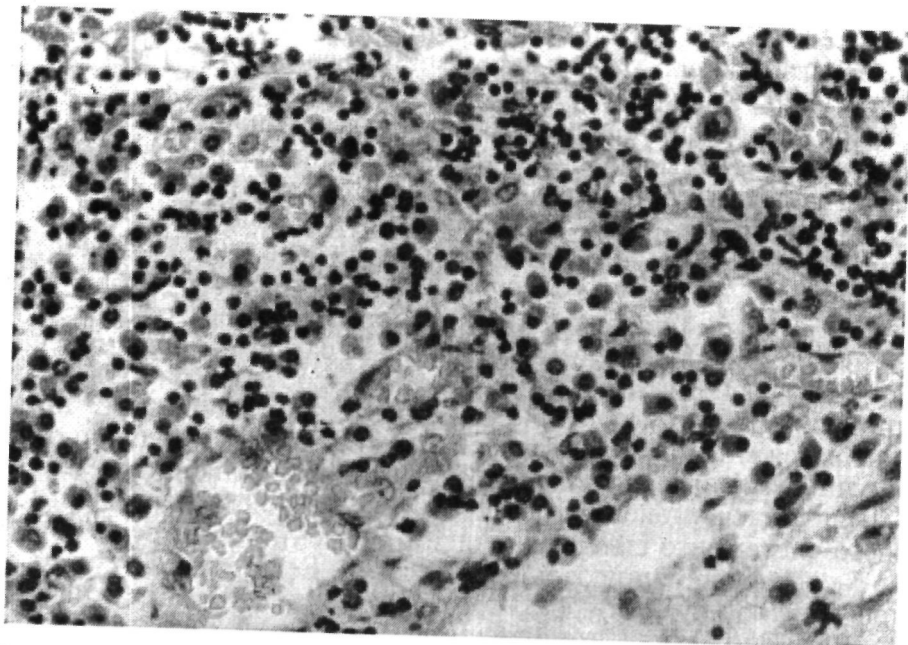
Гистологические изменения вилочковой железы соответствуют IV-V стадиям акцидентальной инволюции. Характерен умеренно выраженный склероз и гиалиноз стенок мелких сосудов (рис. 15а), склероз и липоматоз ВПП и междольковый стромы. В гиперплазированных ВПП выявляется много плазматических клеток (рис.15б), однако отложений иммунных комплексов и иммуноглобулинов не обнаруживается.

Значение изменений вилочковой железы в патогенезе прогрессирующего системного склероза не ясно, особенно с учетом гиперактивности Т-супрессоров при этом заболевании. Ее поражение может служить лишь способствующим фактором, усугубляющим иммунные нарушения. Важно отметить, что описанные при прогрессирующем системном склерозе изменения вилочковой железы неспецифичны, они могут наблюдаться не только при аутоиммунных заболеваниях, гиперплазия ВПП с лимфоидными фолликулами может быть, например, и при инфекционно-аллергических болезнях, поэтому такие изменения не являются доказательством аутоиммунной природы прогрессирующего системного склероза.

Узелковый периартериит (системный некротизирующий панартериит) — скорее инфекционно-аллергическое, чем аутоиммунное заболевание, хотя включено в группу органонеспецифических аутоиммунных болезней (Семенкова Е.Н., 1988; Йегер Л., 1990). Характеризуется развитием моно- или полиорганных иммунокомплексных деструктивно-продуктивных панартериитов (нередко сегментарного типа) и вторичным поражением органов (инфаркты, кровоизлияния) (Семенкова Е.Н., 1988; Йегер Л., 1990). Патогенез узелкового периартериита (УП) связывают с дисфункцией иммунной системы (см.табл. 8), проявляющейся под влиянием инфекционных (например, вирус гепатита В), химических (лекарственные препараты) воздействий (Семенкова Е.Н., 1988).

При узелковом периартериите размеры вилочковой железы в пределах возрастной нормы или несколько меньше. Истинная паренхима, как и кора долек, во всех случаях атрофирована. ВПП умеренно расширены, не содержат лимфоидных фолликулов, с явлениями склероза и липоматоза. Иммуногистохимически выявляются отложения иммунных комплексов в стенках сосудов и в ВПП (рис. 16а), а также группы плазматических клеток с IgM и IgG. В некоторых наблюдениях обнаруживаются специфические для узелкового периартериита изменения: выраженный концентрический склероз междольковых артерий с лимфо-макрофагальной инфильтрацией утолщенных стенок сосудов (рис.16б).

а



б

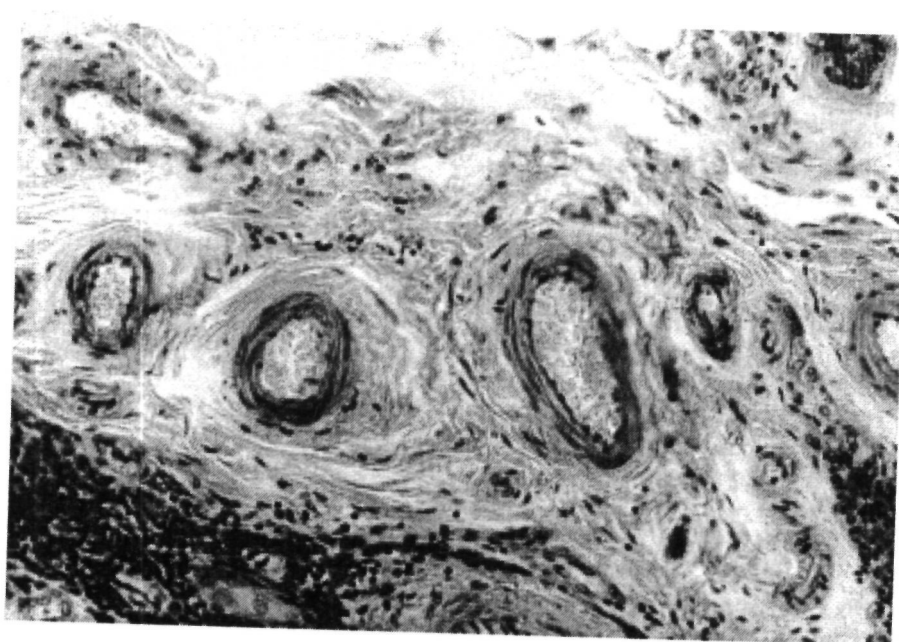


Рис. 15. Изменения слюнной железы при прогрессирующем системном склерозе.  
а — большое количество плазматических клеток в пределах внутриводякового периваскулярного пространства. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ .  
б — склероз стенок сосудов и ВПП; сверху — атрофированная долька паренхимы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 250$ .

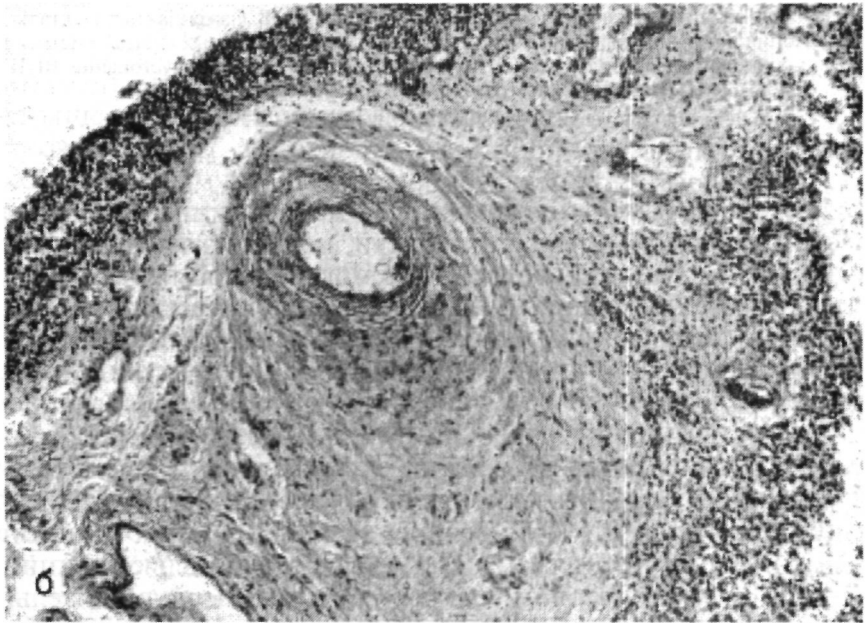
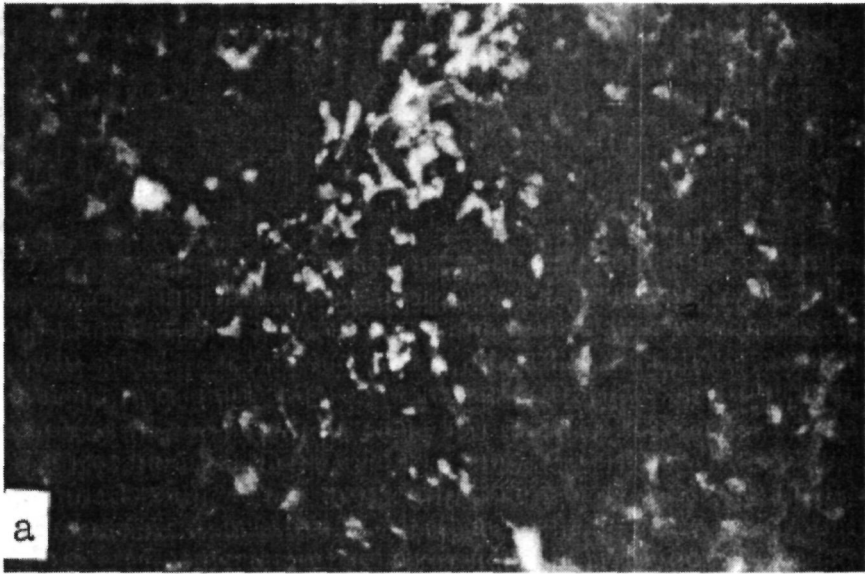


Рис. 16. Изменения вилочковой железы при узелковом периартериите.  
 а — очаговые отложения  $C_5$ -фракции комплемента в пределах ВПП.  
 Непрямой иммунофлюоресцентный метод.  $\times 400$ .  
 б — выраженный концентрический склероз междольковой артерии.  
 Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

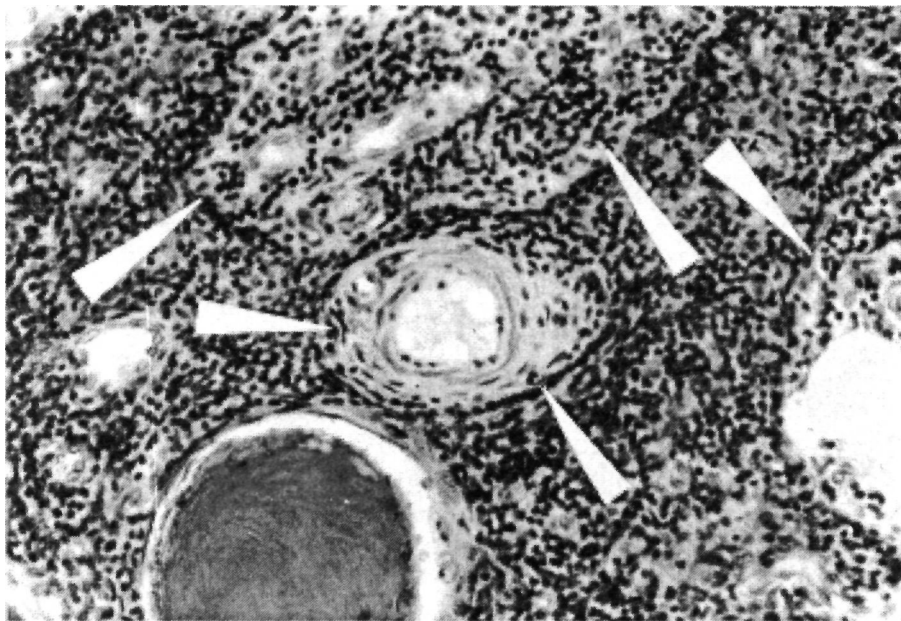


Рис. 17. Изменения вилочковой железы при дерматомиозите. Выраженная акцидентальная инволюция истинной паренхимы с коллапсом сети эпителиальных клеток, кистозно расширенное тимическое тельце. Склероз стенки мелкого сосуда, опустошение ВПП (хорошо видны границы, указанные стрелками). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 250$ .

Обнаруженные изменения вилочковой железы указывают на наличие хронической тимической недостаточности, но эти изменения не специфичны для аутоиммунных болезней. Они могут способствовать развитию иммунных нарушений, а поражение сосудов вилочковой железы должно усугублять дисфункцию этого органа и иммунные нарушения.

Дерматомиозит — органонеспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим негнойным воспалением поперечно-полосатых мышц, сердечной мышцы, реже поражаются также и гладкие мышцы (полимиозит), а в ряде случаев склеротические изменения развиваются в коже (дерматомиозит). Возможны иммунокомплексные васкулиты (Йегер Л., 1990; Mathies H., 1983). В основе патогенеза лежат иммунные нарушения (см. табл. 8) с ведущей ролью реакций клеточного типа (иммунопатологические реакции гиперчувствительности замедленного типа) против мышечных клеток (Йегер Л., 1990). Нередко варианты полимиозита развиваются у больных со злокачественными опухолями при явном угнетении Т-системы иммунитета (Йегер Л., 1990). В литературе описаны наблюдения дерматомиозита у больных с тимоматами (вероятно, гормональнонеактивными), кроме того, известен спонтанный полимиозит в сочетании с тимомой у определенных видов южноафриканских грызунов (Шальнев Б.И. и соавт., 1988; Henry K., 1981; Hofmann W. et al., 1990).

При дерматомиозите все параметры вилочковой железы соответствуют нижней границе возрастной нормы, при морфо-функциональном исследовании изменения истинной паренхимы отвечают критериям IV—V стадий акцидентальной инволюции, кора не определяется, ВПП, хотя и немного расширены, но не содержат лимфоидных фолликулов, наблюдается их склероз и липоматоз, а также умеренный склероз стенок мелких сосудов (рис.17).

Выявленные изменения указывают на умеренную хроническую тимическую недостаточность. Поражение вилочковой железы и хроническая тимическая недостаточность могут способствовать развитию иммунных нарушений. Однако при анализе опухолей вилочковой железы в плане их связи с полимиозитом следует учитывать, что в большинстве наблюдений тимом в крови у таких лиц повышается титр аутоантител к антигенам поперечно-полосатых мышц (Janossy G. et al., 1986; Berrih-Aknin S. et al., 1987), поэтому связь патологии вилочковой железы с патогенезом отдельных вариантов дерматомиозита может быть сложнее.

### **2.5.3. Связь изменений вилочковой железы с особенностями клиники и лечения при ревматических заболеваниях**

Большинство больных ревматическими заболеваниями получают лечение глюкокортикостероидами в высоких и сверхвысоких дозах (1000 мг преднизолонa, вводимого одномоментно внутривенно,— пульс-терапия). В настоящее время стали применяться также гормональные препараты вилочковой железы, в частности Т-тактивин, который представляет собой комплекс иммуномодулирующих пептидов, вырабатываемых преимущественно эпителиальными клетками вилочковой железы, то есть включает разные тимические гормоны (Арион В.Я., 1982; Лопухин Ю.М., 1982; Арион В.Я. и соавт., 1984). Использование в качестве иммуностимуляторов тактивина, тималина и других сходных препаратов в терапии заболеваний, сопровождающихся дефицитом тимических гормонов, оказалось весьма эффективным (Арион В.Я., 1982; Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., 1981). В эксперименте показано, что Т-тактивин усиливает пролиферацию, дифференцировку и эмиграцию Т-лимфоцитов вилочковой железы, его длительное применение приводит к расширению коры и, в большей степени, мозгового вещества, ослабляя влияние факторов, вызывающих акцидентальную инволюцию (Ковальская Н.И. и соавт., 1984; Линднер Д.П. и соавт., 1985). Экспериментально и в клинике продемонстрировано, что Т-тактивин усиливает экспрессию Thy-I антигена на костномозговых предшественниках Т-лимфоцитов, миграцию пре-Т-лимфоцитов в вилочковую железу, функциональную активность всех популяций Т-лимфоцитов, нормализует соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры (Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989). Так как сывороточная тимическая активность после введения Т-тактивина возрастает больше, чем этого следовало бы ожидать, то обсуждается вопрос о возможности индукции этим препаратом выработки эндогенных иммуномодулирующих веществ, в том числе тимических гормонов (Гриневич Ю.А., Чебо-

тарев В.Ф., 1989). По мнению других авторов последнее маловероятно, так как в этом случае продукция тимических гормонов, наоборот, должна подавляться по принципу обратной связи (Shoham J. et al., 1982; Vach J.-F., 1983). Однако доказательств ингибирования образования эндогенных тимических гормонов после применения Т-тактивина не получено (Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., 1989). Изменения в вилочковой железе при иммунодепрессивной и иммуностимулирующей терапии на примере системной красной волчанки изучены О.В. Зайратьянцем с соавт. (1990).

Математический анализ морфометрических показателей показал, что степень атрофии вилочковой железы усиливается по мере увеличения длительности основного заблывания. Длительность применения глюкокортикостероидов меньше влияет на пролиферацию лимфоцитов вилочковой железы, чем доза преднизолона. Особенно резко возрастает апоптоз лимфоцитов и снижается их пролиферационная активность в результате пульс-терапии. Инфекционные осложнения на фоне массивной стероидной терапии заметного влияния на вилочковую железу не оказывали. Представляет интерес, что под влиянием терапии Т-тактивинном исчезает зависимость морфометрических показателей вилочковой железы от длительности заболевания и дозы глюкокортикостероидов. Так, при системной красной волчанке наблюдается выраженная атрофия вилочковой железы со снижением продукции тимических гормонов, пропорциональная длительности заболевания и усугубляющаяся терапией кортикостероидами. Влияние глюкокортикостероидов на вилочковую железу заключается в усилении атрофии истинной паренхимы и в уменьшении размеров расширенных ВПП. Это влияние зависит больше от дозы преднизолона, чем от длительности лечения этим гормоном. Применение Т-тактивина на фоне стероидной терапии ведет к некоторой нормализации структуры вилочковой железы, усиливая пролиферативную активность лимфоцитов. Дольки приобретают округлую форму, в них реже встречаются очаги коллапса сети эпителиальных клеток, но кора не восстанавливается. Количество тималинсодержащих клеток не увеличивается, то есть заметного влияния на продукцию эндогенных тимических гормонов не происходит. Наблюдается увеличение размеров истинной паренхимы, но не ВПП, которые представлены в основном жировой тканью.

Обобщая сказанное, можно прийти к следующему заключению. Изменения стромы и ВПП вилочковой железы при ревматических болезнях имеют как общие, так и специфические для некоторых из этих заболеваний признаки. Это важно, во-первых, для морфологической диагностики патологии вилочковой железы и самих аутоиммунных заболеваний, во-вторых — для понимания значения ее изменений в их патогенезе и, следовательно, разработки методов иммуномодулирующей терапии, показаний и противопоказаний для других методов лечения, например, операций тимэктомии.

Изучение наблюдений ревматических болезней выявляет выраженную в разной степени атрофию истинной паренхимы вилочковой железы, особенно при ревматоидном артрите и узелковом периартериите, в сочетании с нормальной величиной или умеренной гиперплазией ВПП, которые, однако, как правило, не содержат лимфоидных фолликулов. При этом в большинстве случаев часть площади ВПП имеет строение, аналогичное Т-зависимым зонам лимфатических узлов, содержит большое количество лимфоцитов, макрофагов, интердигитирующих клеток, группы плазматических клеток, гранулоциты, а другая часть — склерозирована и замещена жировой тканью. Лимфоидные фолликулы, мелкие, но с активными светлыми центрами, наблюдаются лишь примерно в 9% случаев. В базальной мембране рядом с лимфоидными фолликулами обнаруживаются разрывы, а таких участках смешиваются клеточные популяции мозгового вещества и ВПП и формируются лимфо-эпителио-мезенхимальные структуры, никогда не встречающиеся в нормальной вилочковой железе. Все эти изменения являются общими и незначительно отличаются от описанных при генерализованной миастении и аутоиммунных эндокринопатиях, однако при ревматических заболеваниях отмечаются и некоторые характерные особенности. Это изменения сосудов в ВПП и междольковых септах вилочковой железы — продуктивные, реже деструктивные васкулиты, склероз стенок сосудов. Они свойственны в той или иной мере всем ревматическим болезням, но выявляются и изменения, специфические для каждого из этих заболеваний. При системной красной волчанке наблюдается интерстициальный иммунокомплексный волчаночный тимит, при ревматоидном артрите со вторичным амилоидозом — сочетание продуктивного васкулита и отложения амилоида в стенках мелких сосудов, при узелковом периартериите — типичный для этой болезни папартериит с массивным склерозом всех слоев стенки сосудов и образованием узелков.

В заключение главы о роли и месте вилочковой железы при аутоиммунных болезнях, необходимо еще раз подчеркнуть следующие факты.

Действительно, судя по результатам исследования и данным литературы, у больных аутоиммунными заболеваниями обнаруживаются те или иные изменения вилочковой железы.

Отмечая значение изменений вилочковой железы в патогенезе аутоиммунных заболеваний, прежде всего следует отметить ее облигатное вовлечение в патологический процесс. Это положение вытекает из самого характера иммунных нарушений с дисфункцией преимущественно Т-системы иммунитета и ослаблением супрессорных механизмов иммунной системы, которые контролируются вилочковой железой (Шальнев Б.И. и соавт., 1988, 1989).

Общими изменениями, характерными для всех аутоиммунных болезней, является гиперплазия ВПП нередко с наличием в них лимфоидных фолликулов. Если в норме ВПП представлены лимфоидной тканью, сходной с Т-зависимыми зонами лимфатических узлов, то для аутоиммунных болезней характерно расширение Т-зависимых зон с особенно

заметными посткапиллярными венулами с высоким эндотелием (место миграции Т- и В-лимфоцитов), избытком плазматических клеток, а также формированием В-зависимых зон — различной величины лимфоидных фолликулов. Кроме того, имеет место образование разрывов базальной мембраны ВПП на границах с мозговым веществом обычно рядом с лимфоидным фолликулом. В этих участках смешиваются клеточные популяции ВПП и медуллярной зоны и формируются особые лимфо-эпителио-мезенхимальные структуры. Наиболее ярко описанные изменения выражены при I-ой форме генерализованной миастении, диффузном токсическом зобе и идиопатической болезни Аддисона, то есть в сочетании с гиперплазией истинной паренхимы вилочковой железы. При аутоиммунных болезнях с поражением микроциркуляторного русла, а также в финале заболеваний развивается склероз и липоматоз ВПП, они становятся неотличимы от аналогично измененной междольковой стромы и не выглядят расширенными. Кроме общих изменений, в вилочковой железе обнаруживаются и некоторые характерные специфические особенности, свойственные только данной болезни, возникающие в пределах ВПП, стромы и сосудов. Дифференциально-диагностические признаки изменений вилочковой железы при аутоиммунных заболеваниях приведены в таблице 9.

Важно помнить, что объединяющая аутоиммунные заболевания гиперплазия ВПП вилочковой железы неспецифична для этих заболеваний, так как она наблюдается также при инфекционно-аллергических болезнях, а лимфоидные фолликулы могут обнаруживаться в ВПП и в норме, при генерализованной гиперплазии лимфоидной ткани в условиях антигенной стимуляции. Ответ на вопрос, является ли поражение вилочковой железы причиной или следствием аутоиммунного заболевания, менее однозначен. Тем не менее ясно, что дисфункция вилочковой железы может лежать в основе иммунной недостаточности, свойственной аутоиммунному заболеванию, но нельзя исключить возможность утраты естественной иммунологической толерантности непосредственно к ее антигенам. Кроме того, иммунные и эндокринные нарушения должны неизбежно влиять на состояние вилочковой железы уже в ходе болезни, не говоря уже о воздействии разнообразных лечебных мероприятий, включая терапию иммунодепрессантами. Характер обнаруженных изменений вилочковой железы при разных аутоиммунных заболеваниях фактически подтверждает эти предположения. Возникновение аутоиммунных болезней у больных с опухолями вилочковой железы, после операций удаления вилочковой железы по разным показаниям, при чрезвычайно выраженной атрофии ее истинной паренхимы в результате далеко зашедшей акцидентальной инволюции или при врожденных аномалиях с Т-клеточными иммунными дефицитами свидетельствует, что поражение вилочковой железы — одно из условий развития аутоиммунных заболеваний. В то же время, как видно из анализа наблюдений диффузного токсического зоба и идиопатической болезни Аддисона, на ее состояние влияют эндокринные нарушения, а при других аутоиммунных болезнях — также и иммунные, сосудистые и про-

**Дифференциально-диагностические признаки неопухолевых изменений вилочковой железы при аутоиммунных заболеваниях**

Аутоиммунные заболевания										
Признак	Генерализованная миастения		Аутоиммунные эндокринопатии			Ревматические болезни				
	I-ая форма	II-ая форма	ДТЗ	ИБА	АП/с СД/	СКВ	РА	ПСС	УП	Д
Кора ВЖ	↑, N	↓	↑, N, ↓	↑, N	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Мозговое вещество ВЖ	↑, N эпителиальные пласты с избытком ТТ типа кист	↓, N эпителиальные пласты без избытка ТТ, железисто-подобные и солидные пролифераты эпителия	↑↑ избыток лимфоцитов	↑, N избыток лимфоцитов	↓, N железисто-подобные и солидные пролифераты эпителия	↓ ↓, N    ↓, N    ↓, N    ↓, N коллапс сети эпителиальных клеток, железисто-подобные и солидные пролифераты эпителия				
Особенности ТТ (размеры, число)	↑, N	нарушение дифференцировки	↑, N	↓, N	↓, N обызвествление	↓, N многие обызвествлены				
Продукция тимических гормонов	↑	↓	↑, N, ↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Особенности ВПП	↑ ±ЛФ очаговые отложения иммунных комплексов и антител	↑, N ±ЛФ очаги склероза и липоматоза	↑±ЛФ	↑, N±ЛФ	↑, N±ЛФ очаги склероза и липоматоза	↑, N±ЛФ очаги фибриноидных изменений,		↑, N±ЛФ очаги склероза и липоматоза, отложения		

						ядерная патология, склероз и липоматоз, отложения иммунных комплексов	иммунные комплексы или антитела	
Междольковая строма	склероз и липоматоз	склероз и липоматоз	липоматоз, лимфоидная инфильтрация	склероз и липоматоз	выраженный склероз и липоматоз	выраженные склероз и липоматоз очаги фибриноидных изменений		
Сосуды	В отдельных случаях умеренный склероз стенок		--	--	диабетическая микроангиопатия	деструктивные и продуктивные васкулиты, склероз стенок		
						ядерная патология	отложения амилоида(±)	выраженный концентрический склероз

## Примечания:

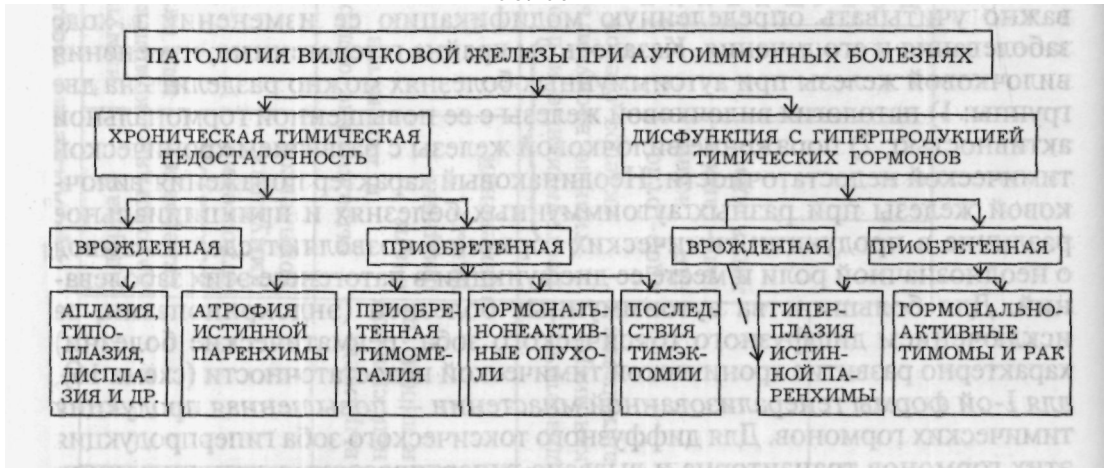
↑ — увеличение, N — в пределах возрастной нормы, ↓ — уменьшение  
 ВЖ — вилочковая железа; ТТ — тимические тельца; ВПП — внутридольковые периваскулярные пространства; ЛФ — лимфоидные фолликулы;  
 ДТЗ — диффузный токсический зоб; ИБА — идиопатическая болезнь Аддисона;  
 АП (с СД) — аутоиммунная полиэндокринопатия с сахарным диабетом;  
 СКВ — системная красная волчанка; РА — ревматоидный артрит;  
 ПСС — прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия);  
 УП — узелковый периартериит; Д — дерматомиозит.

чие. Таким образом, дисфункция вилочковой железы должна рассматриваться как один из факторов патогенеза аутоиммунных заболеваний, однако важно учитывать определенную модификацию ее изменений в ходе заболевания и его лечения. Казалось бы крайне гетерогенные, изменения вилочковой железы при аутоиммунных болезнях можно разделить на две группы: 1) патология вилочковой железы с ее повышенной гормональной активностью; 2) поражение вилочковой железы с развитием хронической тимической недостаточности. Неодинаковый характер поражения вилочковой железы при разных аутоиммунных болезнях и принципиальное различие в продукции тимических гормонов позволяют сделать вывод о неоднозначной роли и месте ее дисфункции в патогенезе этих заболеваний. Для большинства аутоиммунных болезней (эндокринопатии, за исключением диффузного токсического зоба, ревматические болезни) характерно развитие хронической тимической недостаточности (схема 16), для 1-ой формы генерализованной миастении — повышенная продукция тимических гормонов. Для диффузного токсического зоба гиперпродукция этих гормонов транзиторна и вызвана гипертиреозом, а при коррекции последнего быстро прогрессирует атрофия вилочковой железы и тимическая недостаточность, поэтому это заболевание нужно рассматривать отдельно.

Весьма различны и причины развития хронической тимической недостаточности, свойственной большинству аутоиммунных болезней. Она может быть врожденной (при различных аномалиях вилочковой железы), приобретенной (при ее атрофии, приобретенной тимомегалии, возникновении гормональнонеактивных тимом и других опухолей вилочковой железы, после операции тимэктомии) (см.схему 16). Атрофия вилочковой железы в результате ее акцидентальной инволюции развивается под влиянием любых неблагоприятных воздействий на организм, начиная от эмоционального стресса и кончая инфекционными и прочими заболеваниями, представляя собой, по сути фазу истощения общего адаптационного синдрома (Selye H., 1936). Можно предположить, что одна и та же причина обуславливает срыв естественной иммунологической толерантности и атрофию вилочковой железы, например, антигенное воздействие при инфекционных заболеваниях. Неизбежным результатом хронической тимической недостаточности является иммунный дефицит, врожденный или приобретенный, наличие которого рассматривается как способствующий фактор в патогенезе аутоиммунных заболеваний. В ходе заболевания тимическая недостаточность усиливается (особенно при ревматических болезнях) как вследствие самой болезни, так и иммунодепрессивной терапии.

Это подтверждает концепцию о роли врожденной или приобретенной дисфункции вилочковой железы с нарушениями дифференцировки и функционирования Т-лимфоцитов в патогенез аутоиммунных заболеваний (Йегер Л., 1990; Burnet F., Mackay I., 1962; Gershwin M. et al., 1978; Nicholson R., 1978; Sell S., 1980), ясна морфологическая основа такой дисфункции и сущность — хроническая тимическая недостаточность. Представления о «лимфофолликулярной гиперплазии» вилочковой

Схема 16. Патология вилочковой железы при аутоиммунных болезнях



железы, «аутоиммунном тимите» должны быть отвергнуты, как не отражающие сущности изменений вилочковой железы при аутоиммунных болезнях. Однако хроническую тимическую недостаточность можно рассматривать лишь как одно из условий развития аутоиммунных заболеваний, пользуясь терминологией I. Маскау (1987), как способствующий фактор, так как такое состояние наблюдается не только при этих болезнях. Поражение вилочковой железы при 1-ой форме генерализованной миастении принципиально отличается от обнаруженного при других аутоиммунных заболеваниях. 1-ая форма генерализованной миастении развивается у больных с повышенной эндокринной активностью вилочковой железы. Только у больных с этим заболеванием эффективна операция тимэктомии. Эти данные позволяют установить иницирующую роль (по терминологии I. Маскау (1987)) поражения вилочковой железы в патогенезе 1-ой формы генерализованной миастении. Конкретные механизмы ее участия в развитии болезни дискуссионны, но обращает на себя внимание то, что иммунный ответ возникает именно к ацетилхолиновым рецепторам. Наличие в ткани вилочковой железы миоидных клеток с ацетилхолиновыми рецепторами, эпителиальных клеток с пептидами, перекрестно-реагирующими с аутоантителами к этим же рецепторам, продукция вилочковой железой тимопоэтина, антиидиотипические антитела к которому могут в принципе блокировать ацетилхолиновые рецепторы, указывает на возможность сенсibilизации лимфоцитов вначале к антигенам вилочковой железы с последующей генерализацией аутоиммунного процесса. «Аутоиммунный тимит» при этом также не возникает, так как превалируют реакции нейтрализации и инактивации, для которых свойственно развитие не воспаления в органах-мишенях, а гиперпластических, атрофических или дистрофических изменений. Возможно, что эндокринная гиперфункция вилочковой железы, пролиферация медулярных эпителиальных клеток вокруг ВПП с разрывами их базальных мембран является следствием таких реакций.

Для описания изменений вилочковой железы при аутоиммунных болезнях следует указывать состояние ее истинной паренхимы, внутридольковых периваскулярных пространств и отмечать специфические для данного заболевания изменения. Мы предлагаем пользоваться терминами «гиперплазия с лимфоидными фолликулами» (или без лимфоидных фолликулов) или «атрофия вилочковой железы с лимфоидными фолликулами» (или также, соответственно, без лимфоидных фолликулов), подразумеваемая под гиперплазией или атрофией изменения истинной паренхимы железы. Желательно также указывать степень акцидентальной инволюции, которая всегда имеется при аутоиммунных заболеваниях даже при возрастной норме объема истинной паренхимы вилочковой железы. Для идиопатической болезни Аддисона корректно применение названия «приобретенная тимомегалия» (с лимфоидными фолликулами или без них). При наличии специфических для аутоиммунных заболеваний изменений (интерстициальный волчаночный тимит, диабетическая микроангиопатия, васкулиты) их также необходимо упомянуть в диагнозе.

Изучение состояния вилочковой железы при аутоиммунных болезнях, понимание патогенеза этих изменений позволяет более точно прогнозировать результаты операции тимэктомии у больных генерализованной миастенией, эффективность применения иммунодепрессантов, обосновывает применение иммуномодулирующей терапии.

## ГЛАВА 3

### МЕТАПЛАЗИЯ И ДИСПЛАЗИЯ ЭПИТЕЛИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Злокачественные новообразования, как правило, развиваются на фоне предшествующих изменений, чаще на основе хронических патологических процессов продуктивного типа. Последние способствуют возникновению регенераторно-пролиферативной гиперплазии клеток эпителия с нарушением их созревания. Постепенно развивается диффузная, а затем очаговая множественная пролиферация незрелого эпителия. В пролифератах нарастает как структурная, так и клеточная атипия, т.е. развиваются признаки анаплазии (Гольберт З.В. и соавт., 1985).

В современной литературе пролиферативные изменения в эпителии с нарушением процессов созревания клеток именуется дисплазией. В основном, выделяется три степени диспластических процессов по выраженности клеточной анаплазии.

Регенераторно-пролиферативный процесс может происходить и без нарастания клеточной атипии, путем изменения тканевой дифференцировки эпителиальных клеток, т.е. замещения одного типа зрелых клеточных элементов другим, также зрелым. Этот процесс носит название метаплазии (Краевский Н.А. и соавт., 1993).

Метаплазия и дисплазия хорошо изучены и описаны во многих эпителиальных органах. Независимо от того, в каком органе обнаружен диспластический процесс, клетки с признаками атипии отчетливо выявляются на общем фоне благодаря крупным размерам и нарушению ядерно-цитоплазматического отношения. Значительное увеличение размеров клеток в сочетании с повышением интенсивности окраски ядра и цитоплазмы обуславливает сходство с элементами рака. Основным отличием является правильная структура хроматина, утолщение контуров ядра за счет периферической концентрации хроматина. Ядрышки, как правило, единичные, иногда значительных размеров. Максимальные изменения отмечаются в эпителиальных клетках при предраковой пролиферации, соответствующей тяжелой дисплазии — III степени.

Вилочковая железа также является эпителиальным органом. Особенность вилочковой железы состоит в том, что она является центральным органом иммунной системы. Патологические процессы в ней нередко сопровождаются иммунной недостаточностью, а иммунодефицита и онкогенез, как известно, связаны между собой. Однако процессы метаплазии и дисплазии эпителия вилочковой железы ранее практически не изучались, между тем их описание в этом органе имеет большое значение для понимания природы новообразований вилочковой железы, некоторых особенностей клинического течения последних.

Регенераторные процессы в вилочковой железе идут, в первую очередь, на фоне хронических атрофических процессов, связанных с IV—V стадией акцидентальной инволюции, при некоторых аутоиммунных заболеваниях.

Известно, что первый тип миастении, преобладающий у детей и подростков и обозначаемый как ювенильная форма, отличается гиперплазией или нормальной величиной коры и мозгового вещества паренхиматозных долек вилочковой железы. В большинстве наблюдений в мозговом веществе отмечается образование широких пластов эпителиальных клеток, прилегающих к расширенным ВПП. Пласты эпителиальных клеток содержат множество тимических телец с нарушением дифференцировки последних. Встречаются гигантские тельца-кисты с PAS-положительным содержимым и тельца «клеточного» типа, образованные скоплением медуллярных клеток с избыточным накоплением кератина.

Образование таких пластов связано, в первую очередь, со сдавлением паренхимы вилочковой железы расширенными ВПП и коллапсом сети медуллярного эпителия, что подтверждается избытком в пластах тимических телец, появлением очагов перичеллюлярного фиброза, что напоминает IV фазу акцидентальной инволюции тимуса. Однако нельзя исключить и наличие пролиферации эпителиальных клеток, а избыточное накопление кератина в эпителиальных клетках можно расценить как плоскоклеточную метаплазию.

Второй тип миастении, который наблюдается обычно у больных старшей возрастной группы, характеризуется атрофией истинной паренхимы вилочковой железы с уменьшением объема коры ниже возрастной нормы. Гистологически выявляются выраженные в различной степени склероз и липоматоз стромы, ВПП меньших размеров, в них реже встречаются лимфоидные фолликулы. При электронномикроскопическом исследовании в коре сокращается количество лимфобластов и клеток-«нянек», в эпителиальных клетках коры и мозгового вещества уменьшаются число и размеры вакуолей, во многих из них накапливается электронноплотный материал, что свидетельствует о снижении продукции тимических гормонов.

При втором типе миастении, как и при первом, на границах ВПП и мозгового вещества формируются солидные пласты эпителиальных клеток, но без избыточного образования тимических телец (рис. 18а). Нарушается формирование тимических телец в медуллярной зоне, появляются железистоподобные и солидные пролифераты эпителия. Таким образом, второй тип миастении характеризуется истинной пролиферацией тимического эпителия. Примерно в 7% наблюдений в клеточных пролифератах обнаруживается появление клеток с крупными гиперхромными ядрами, гипертрофированными ядрышками (рис. 18б). Отмечается ядерный полиморфизм, встречаются единичные митозы (рис. 19а). Эти изменения можно расценить как диспластический процесс.

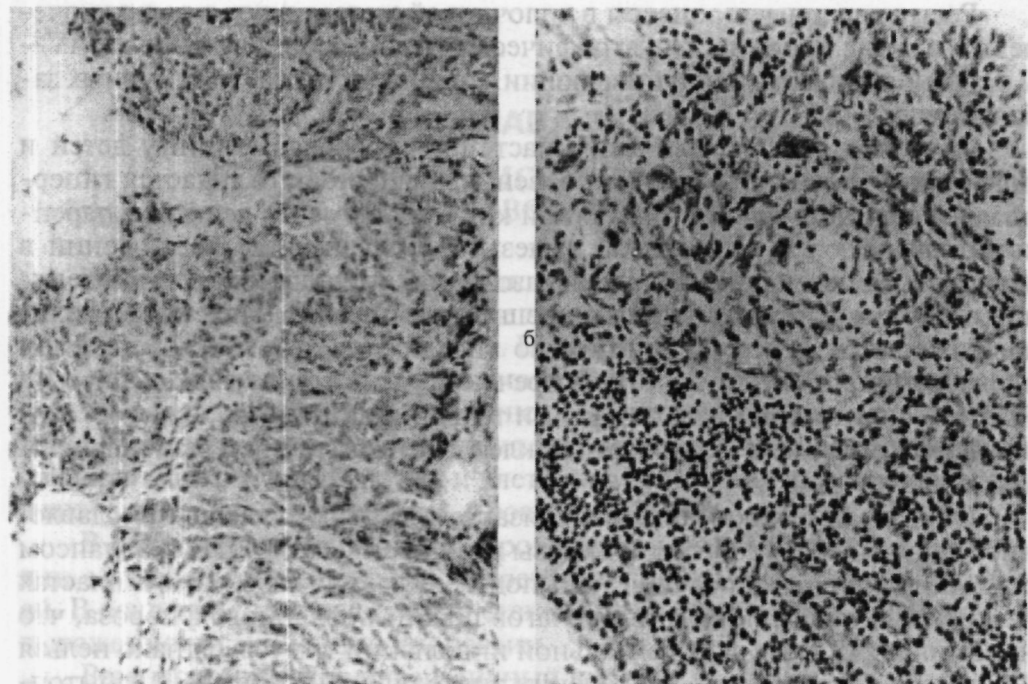


Рис.18. Метаплазия эпителия вилочковой железы при втором типе генерализованной миастении.  
 а — формирование сплошных пластов эпителиальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. х160.  
 б — умеренный клеточный полиморфизм в эпителиальном пласте. Окраска гематоксилином и эозином. х140.

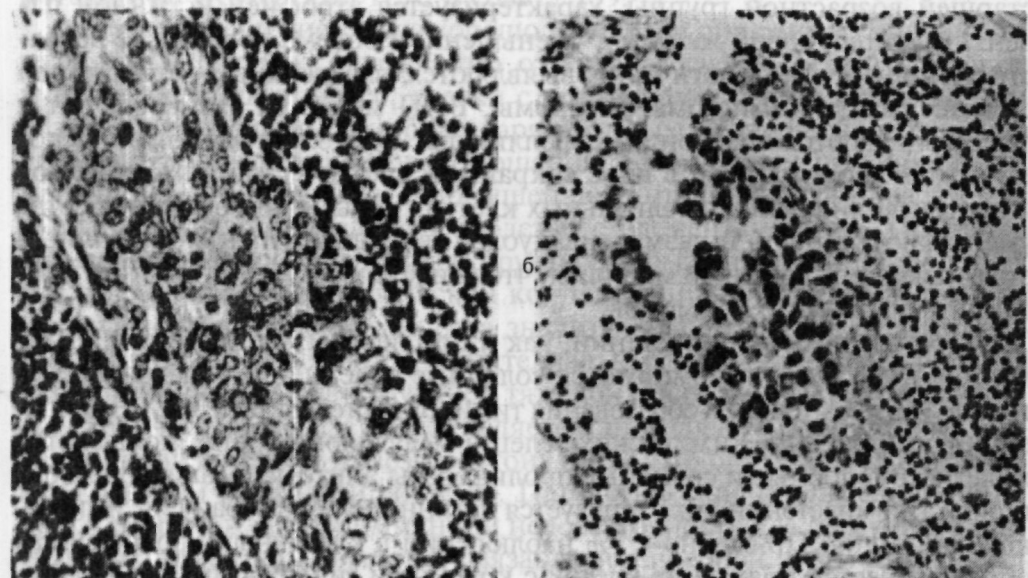


Рис. 19. Дисплазия эпителия вилочковой железы.  
 а — тяжелая дисплазия клеток в сплошном эпителиальном пласте при втором типе генерализованной миастении. Окраска гематоксилином и эозином. х160.  
 б — тяжелая дисплазия эпителиальных клеток на фоне ткани вилочковой железы при системной красной волчанке. Окраска гематоксилином и эозином. х140.

Изменения в вилочковой железе при аутоиммунных эндокринопатиях различны и зависят как от заболевания, так и от его стадии. Гиперплазия истинной паренхимы и ВПП вилочковой железы с формированием эпителиальных структур на границе этих пространств и мозгового вещества, характерных для первого типа миастении, наблюдается при II—III стадиях тиреотоксикоза у больных с некомпенсированным гипертиреозом, при аутоиммунной болезни Аддисона. Атрофия истинной паренхимы с хронической тимической недостаточностью, как при втором типе миастении, встречается у всех больных аутоиммунной полиэндокринопатией и в финальных стадиях диффузного токсического зоба.

Морфологическая картина, сходная с той, что встречается при втором типе миастении, т.е. сочетание атрофии паренхимы вилочковой железы с очаговыми пролифератами эпителиальных клеток, обнаруживается также при ревматических заболеваниях, особенно значительными эти изменения были при системной красной волчанке (рис. 196). В 10% таких случаев отмечается дисплазия эпителиальных клеток различной степени от умеренной до выраженной.

При неаутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся IV—V фазой акцидентальной инволюции вилочковой железы, на фоне выраженной атрофии ее паренхимы также примерно в 10% наблюдений были обнаружены диспластические изменения в клеточных пролифератах (рис. 20а).

Следует отдельно коснуться вопроса о так называемых железистоподобных структурах, которые возникают в медуллярной зоне на фоне атрофии вилочковой железы как при аутоиммунных заболеваниях, так и в III—IV фазах акцидентальной инволюции вилочковой железы как у детей, так и у взрослых. Морфологически они характеризуются розеткоподобными скоплениями эпителиальных клеток, иногда единичными, реже — множественными, причем в центре имеется как бы полость, содержащая обычно PAS-положительный материал (рис. 20б). Электронно-микроскопически эпителиальные клетки приобретают полярность, ядро сдвинуто к базальному полюсу, примыкающему к базальной мембране, а клеточная мембрана апикального полюса образует микроворсинки. С возрастом число таких железистоподобных структур возрастает. Мы полагаем, что образование этих структур следует рассматривать как нарушение регенерации эпителия вилочковой железы, которое может быть отнесено к метаплазии.

Таким образом, при морфологическом исследовании вилочковой железы у больных с аутоиммунными заболеваниями, наряду со специфическими изменениями, свойственными некоторым из этих заболеваний, выявляются общие неспецифические изменения двух типов, которые схематично можно свести к гиперплазии истинной паренхимы вилочковой железы и ее атрофии.

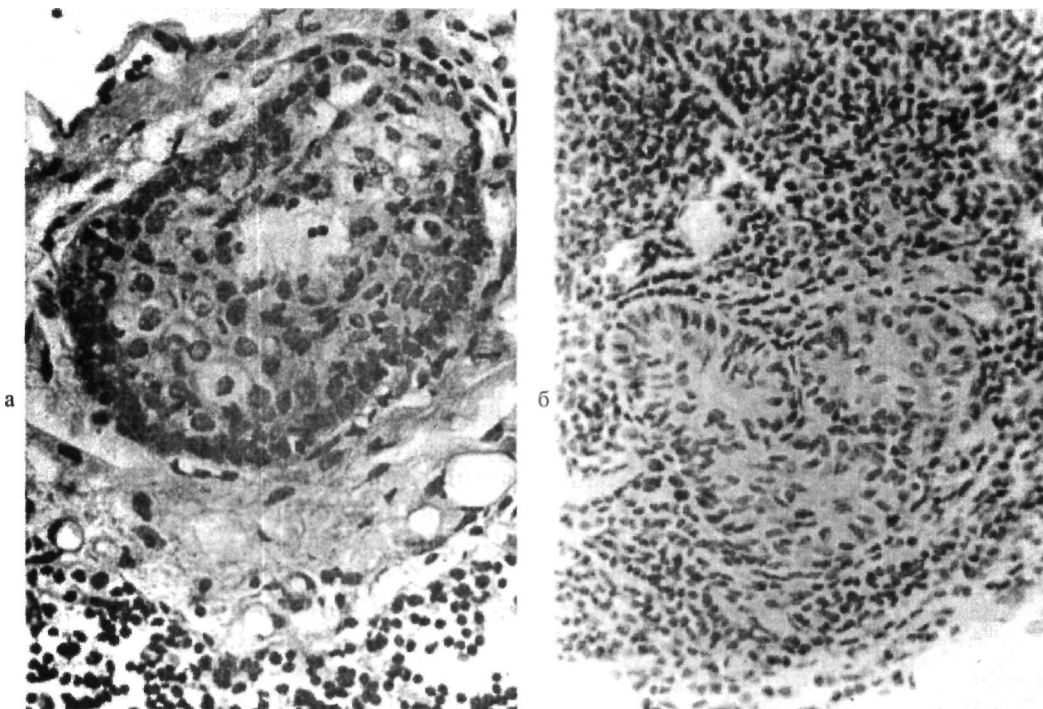


Рис. 20. Метаплазия эпителия вилочковой железы при атрофических процессах.

а — плоскоклеточная метаплазия с умеренной дисплазией эпителия на фоне атрофического процесса. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 180$ .

б — железистоподобные структуры в тимической дольке на фоне акцидентальной инволюции вилочковой железы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 180$ .

Атрофические изменения в вилочковой железе, развивающиеся при аутоиммунных заболеваниях, аналогичны изменениям, характерным для IV—V фаз акцидентальной инволюции вилочковой железы.

Атрофия истинной паренхимы вилочковой железы, развитие тимусзависимой иммунной недостаточности сопровождаются очаговой компенсаторной пролиферацией тимического эпителия. В 7—10% наблюдений такая пролиферация протекает с диспластическими изменениями эпителиальных клеток, которые следует рассматривать как предопухолевые.

## ГЛАВА 4

### ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ)

#### 4.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

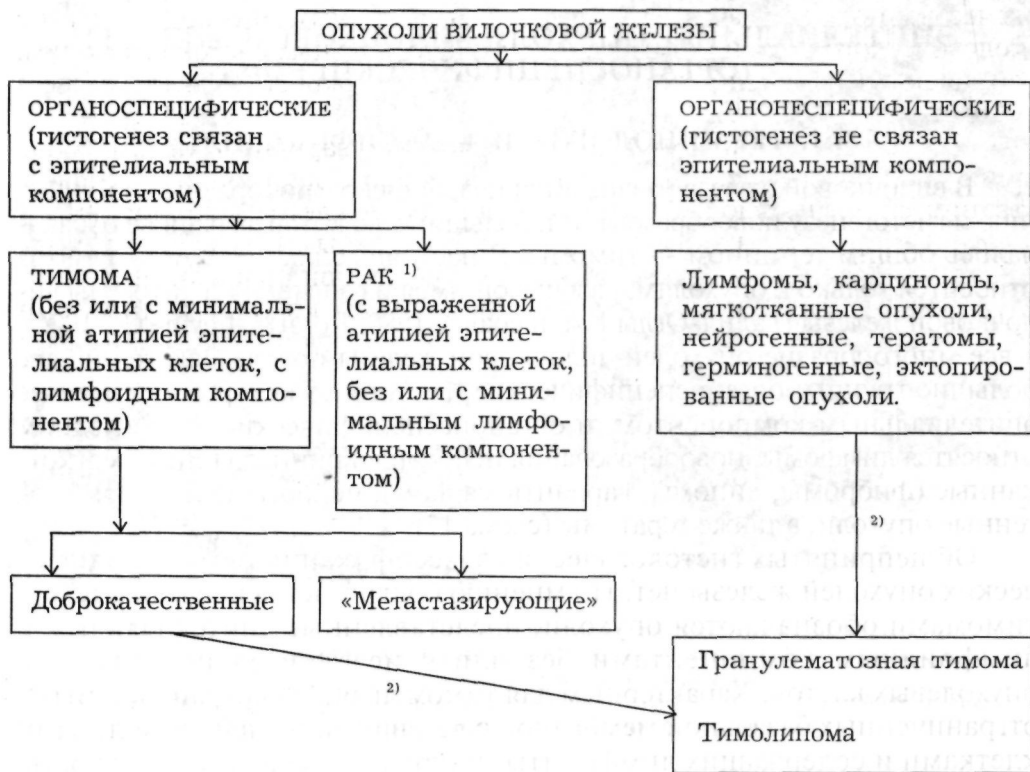
В вилочковой железе развивается целый ряд разнообразных по строению и гистогенезу новообразований, большинство которых раньше обозначалось общим термином — тимомы. В настоящее время термин тимомы относится только к опухолям, развивающимся из эпителия паренхимы вилочковой железы (Галил-Оглы Г.А. и соавт., 1980; Rosai J., Levine G., 1976), а все многообразие опухолей вилочковой железы подразделяется на две большие группы: органоспецифические, гистогенез которых связан с ее эпителиальным компонентом, и органонеспецифические. К последним относятся лимфомы, новообразования нейроэндокринного генеза, мягкотканые (фибромы, липомы, варианты сарком), нейрогенные и герминогенные опухоли, а также тератомы (схема 17).

Общепринятых гистологических классификаций органоспецифических опухолей железы нет. По мнению большинства исследователей, тимомы обозначаются опухоли, представленные эпителиальным и лимфоидным компонентами без или с незначительной атипией опухолевых клеток. Характерным для тимом является сохранение ВПП, отграниченных базальной мембраной с лежащими на ней опухолевыми клетками и содержащих лимфоциты, макрофаги, серозную жидкость, гиалиновые массы. Лимфоидный компонент тимом — это обычные для вилочковой железы Т-лимфоциты на разных стадиях дифференцировки, не подвергшиеся опухолевой трансформации. Они появляются и накапливаются в тимоме вследствие сохранения эпителиальными клетками опухоли способности привлекать пре-Т-лимфоциты и в той или иной мере индуцировать их пролиферацию и созревание (Галил-Оглы Г.А. и соавт., 1986, 1988; Sato V. et al., 1976; Wick M. et al., 1982; Verley J., Hollman K., 1985; Kodama T. et al., 1986; Muller-Hermelink H. et al., 1986).

Опухоли с выраженной атипией эпителиальных клеток и инвазивным ростом расцениваются как рак вилочковой железы (Галил-Оглы Г.А. и соавт., 1988; Wick M. et al., 1982; Marino M., Muller-Hermelink H., 1985; Verley J., Hollman K., 1985; Lewis J. et al., 1987; Wick M., Rosai J., 1990). Однако степень злокачественности тимом не коррелирует с их гистологическим строением. Многие тимомы без заметной атипии эпителиальных клеток обладают инвазивным ростом и некоторые (около 5%) метастазируют в регионарные лимфатические узлы, легкие, значительно реже — в печень, кости, головной мозг (Bernatz P. et al., 1973; Baud M. et al., 1981; Needles B. et al., 1981; Verley J., Hollman K., 1985; Lewis J. et al., 1987). Для

## Схема 17. Опухоли вилочковой железы

(по M. Wick et al., 1982; H. Otto, 1984; I. Besznyak et al., 1984; H. Muller-Hermelink et al., 1986; J. Lewis et al., 1987; M. Wick, J. Rosai, 1990)



<sup>1)</sup> выявить органоспецифичность не всегда возможно;

<sup>2)</sup> гистогенез не ясен.

отличия их от рака вилочковой железы предложено такие тимомы называть не злокачественными, а «инвазивными» или «метастазирующими» (Wick M., Rosai J., 1990). В то же время в группу рака вилочковой железы включают злокачественные опухоли из эпителия, без признаков органной специфичности, содержащие лимфоциты или без них, например, варианты плоскоклеточного рака, аденокарциномы, недифференцированного рака и др. Раки вилочковой железы метастазируют в лимфатические узлы, легкие, печень, кости, надпочечники, головной мозг (Snover D. et al., 1982; Wick M. et al., 1982; Marino M., Muller-Hermelink H., 1985; Muller-Hermelink H. et al., 1986; Noriyama S. et al., 1989; Wick M., Rosai J., 1990). Они — крайне редкие опухоли, лишь в единичных случаях сочетаются с аутоиммунными заболеваниями (Wick M. et al., 1982; Muller-Hermelink H. et al., 1986; Noriyama S. et al., 1989; Wick M., Rosai J., 1990).

Предложено около 20 классификаций тимом, но ни одна из них не отвечает трем основным требованиям: учитывать гистогенез опухоли, ее клинические проявления (бессимптомное течение, аутоиммунные болезни, иммунные дефициты) и иметь прогностическое значение в плане злокачественности опухоли. Это связано с выраженным многообразием гистологического строения тимом, самих эпителиальных клеток как в опухоли, так и в неизменной вилочковой железе (Саркисов Д.С., 1982; Галил-Оглы Г.А. и соавт., 1988).

В качестве основных критериев выделения вариантов тимом в большинстве классификаций используется степень лимфоидной инфильтрации опухоли и морфология эпителиальных клеток (таблица 10).

Во многих таких классификациях под разными названиями выделяются три основных варианта опухолей: лимфоидный, лимфо-эпителиальный и эпителиальный. Критерием служит количество лимфоцитов — более 2/3, от 2/3 до 1/3 и менее 1/3 всех клеток опухоли (Галил-

Таблица 10

### Основные классификации тимом

Авторы (год)	Тимомы
1	2
R. Lattes (1957)	лимфоидные эпителиальные веретенноклеточные розетко-образующие круглоклеточные гранулематозные
P. Bernatz et al. (1961)	лимфоидные эпителиальные лимфо-эпителиальные веретенноклеточные гранулематозные
J. Rosai, G. Levine (1976)	лимфоидные лимфо-эпителиальные эпителиальные (зрелые) эпителиальные (незрелые)
G. Levine, J. Rosai (1978)	с минимальной лимфоидной инфильтрацией с умеренной лимфоидной инфильтрацией с выраженной лимфоидной инфильтрацией

1	2
Д.С. Саркисов (1982)	эпителиоидные: эпидермоидные веретенноклеточные лимфо-эпителиальные гранулематозные лимфоидные
I. Besznyak et al. (1984)	с минимальной лимфоидной инfiltrацией: светлоклеточные темноклеточные (солидные, лакунарные, веретенноклеточные) с умеренной лимфоидной инfiltrацией с выраженной лимфоидной инfiltrацией
M. Marino, H. Muller-Hermelink (1985)	кортикально-клеточные медуллярно-клеточные смешанноклеточные: преимущественно кортикально-клеточные преимущественно медуллярно-клеточные смешанноклеточные
Г.А. Галил-Оглы и соавт. (1988)	с кортикально-клеточной дифференцировкой с медуллярно-клеточной дифференцировкой с кортико- и медуллярно-клеточной дифференцировкой
I. Cohen et al. (1988)	с интактной капсулой с инвазией в капсулу, жировую клетчатку с инвазией в соседние органы, метастазами
M. Kornstein et al. (1988)	неинвазивные с микроскопически выявляемой инвазией (в капсулу, жировую ткань) с макроскопически выявляемой инвазией с прорастанием в соседние органы, карциноматозом плевры, перикарда, метастазами
M. Wick, J. Rosai (1990)	преимущественно лимфоидные лимфо-эпителиальные преимущественно эпителиальные

1	2
Г.А. Галил-Оглы, Д.С. Саркисов (1993)	А. Тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой 1. Веретеночлечная (мелкоклеточная) а) с умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией б) с незначительно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией Б. Тимомы с кортико-медуллярной дифференцировкой (веретено- и круглоклеточные) а) с интенсивно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией б) с умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией В. Тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой 1. Веретеночлечная (крупно-клеточная) 2. Солидная (округло- и полигональноклеточная) а) с умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией б) с незначительно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией 3. Эпидермоидная тимома 4. Рак вилочковой железы

Оглы Г.А. и соавт., 1986; Levine G., Rosai J., 1978; Wick M., Rosai J., 1990). Гистогенез тимом при этом не учитывается, но некоторые корреляции с клиникой и прогнозом выявлены. Так, для генерализованной миастении более характерны лимфо-эпителиальные и эпителиальные тимомы, практически не встречаются веретеночлечные; прогноз хуже для тимом с преобладанием эпителиального компонента, за исключением веретеночлечных, почти всегда доброкачественных (Bernatz P. et al., 1973; Baud M. et al., 1981; Verley J., Hollman K., 1985; Maggi J. et al., 1986; Wick M., Rosai J., 1990).

Трудности прогнозирования злокачественности тимом привели ряд авторов (Cohen I. et al., 1988; Kornstein M., 1988) к предложению различать их в зависимости от степени инвазии, что хорошо коррелирует с прогнозом.

Таким образом, основными критериями в большинстве классификаций тимом стали косвенные признаки — степень лимфоидной инфильтрации и инвазии опухоли. Только в отдельных классификациях, наоборот, используется светооптическое и ультраструктурное сходство эпителиальных клеток с клетками неизменной вилочковой железы. I. Beszyak et al. (1984), учитывая стойкие различия между светлыми и темными эпителиальными клетками в неизменной вилочковой железе и ее опухолях, предложили выделять светло- и темноклеточные ти-

момы. Однако основным критерием этой классификации осталась степень лимфоидной инфильтрации тимом и результаты ее использования мало отличаются от предложенной J.Rosai, G.Levine (1976).

Гистологическая классификация Г.А.Галил-Оглы с соавт. (1988) основана на ультраструктурном сходстве опухолевых клеток с клетками неизменной вилочковой железы. При этом в вилочковой железе выделяется 8 ультраструктурных типов эпителиальных клеток, четыре из которых принадлежат кортикальной зоне и четыре — медуллярной. Различаются тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой, с кортико-медуллярной клеточной дифференцировкой и с медуллярно-клеточной дифференцировкой. Сложность при использовании данной классификации заключается в том, что для верификации типа опухоли в большинстве случаев требуется электронно-микроскопическое исследование.

Более удачной, по нашему мнению, является классификация M.Marino, H.Muller-Hermelink (1985), в основе которой лежит представление о происхождении эпителиальных клеток вилочковой железы из двух зародышевых листков: светлых клеток кортикальной зоны — из эктодермы, темных клеток медуллярной зоны — из энтодермы. Так как тимомы принято считать опухоли вилочковой железы с минимальной (умеренной) атипией эпителиальных клеток или вообще с ее отсутствием, то постулируется положение о сохранении основных признаков кортикальных и медуллярных клеток в тимомах и, следовательно, возможность гистогенетической классификации тимом. Дифференциально-диагностические признаки вариантов тимом: кортикально-клеточных, медуллярноклеточных и смешанноклеточных представлены в таблице 11.

Проведенный авторами клинико-морфологический анализ, правда на ограниченном материале, показал, что такое деление тимом перспективно в плане прогноза и коррелирует с клиническими проявлениями (Marino M., Muller-Hermelink H., 1985; Muller-Hermelink H. et al., 1986). Кортикальные и смешанноклеточные тимомы с преобладанием кортикального компонента в большинстве своем инвазивные, могут метастазировать, они же преобладают у больных с генерализованной миастенией. Медуллярно- и смешанноклеточные тимомы с преобладанием медуллярного компонента отличаются доброкачественным течением, протекают бессимптомно или сочетаются с иммунным дефицитом.

Основными недостатками указанной классификации являются следующие: отсутствие четких иммуногистохимических критериев выделения вариантов тимом; неучтенность гормональной активности тимом. Одни и те же антигены выявляются у светлых и темных эпителиальных клеток, причем не всегда те, которые были характерны для кортикальных и медуллярных клеток неизменной вилочковой железы. Наше исследование показало, что в тимомах ослаблена экспрессия HLA-DR антигенов, обычно свойственных светлым кортикальным клеткам, а темные клетки в опухолях не продуцируют тимических гормонов, в отличие от их аналогов в медуллярной зоне вилочковой железы. Наименее ясны прогноз

**Дифференциально-диагностические признаки вариантов тимом  
(по классификации М. Marino, Н. Muller-Hermelink, 1985)**

Признаки	Тимомы		
	Кортикально-клеточные	Медуллярно-клеточные	Смешанно-клеточные
Светооптические и электронно-микроскопические	Светлые эпителиальные клетки, большое или умеренное число лимфоцитов, из них много лимфобластов, мало интердигитирующих клеток.	Темные эпителиальные клетки, мало лимфоцитов, преобладают малые (зрелые) лимфоциты, много интердигитирующих клеток.	Светлые и темные эпителиальные клетки, различное число лимфоцитов и интердигитирующих клеток.
Иммуногистохимические	HLA — DR + цитокератины ± лимфоциты — CD 1, меньше CD 3, 4, 8	HLA — DR ± цитокератины + лимфоциты — CD 3, 4, 5, 8	HLA — DR ± цитокератины + лимфоциты — CD 1, 3, 4, 5, 8

и связь с клиникой при смешанноклеточных опухолях, которые составляют около половины всех тимом; не ясны причины того, почему только опухоли из светлых эпителиальных клеток или с преобладанием последних могут быть злокачественными, а тимомы из темных клеток — всегда доброкачественные. Вызывает удивление высокая частота смешанноклеточных тимом, если рассматривать их как опухоли, развивающиеся сразу из производных двух зародышевых листков. Ни в каком другом органе подобные опухоли так часто не встречаются.

Как видно, в настоящее время не представляется возможным выделить гистогенетические варианты тимом, основываясь только на внешнем сходстве опухолевых эпителиальных клеток с их неизменными аналогами в вилочковой железе. Тем более, что представления о происхождении эпителиальных клеток вилочковой железы противоречивы. Помимо мнения об их возникновении из разных зародышевых листков, существуют другие, доказывающие их единый гистогенез из так называемой прехордальной пластинки (Хлыстова З.С., 1987). Однако в классификации тимом полезно использовать наиболее устойчивые признаки — сходство опухолевых клеток с кортикальными или медуллярными, независимо от гистогенеза этих клеток. Это позволяет выделить в тимомах две субпопуляции опухолевых клеток — с кортикально-клеточной дифференцировкой и с медуллярно-клеточной дифференцировкой. Детализация гистологических, ультраструктурных или иммуногистохимических критериев, пока нет четких маркеров, не конструктивна

в связи с крайне широкой вариабельностью гистологического строения тимом и их эпителиальных клеток, причем нередко в пределах одной опухоли. Степень лимфоидной инфильтрации тимом также не может быть главным критерием, так как не коррелирует с характером роста и другими особенностями опухолей. Кроме того, верификация типа опухоли должна быть возможной уже при светооптическом исследовании.

Этим требованиям удовлетворяет следующая рабочая классификация тимом, совмещающая лучшие стороны классификаций Г.А.Галил-Оглы и соавт. (1988), I.Beszyak et al. (1984) и M.Marino, H.Muller-Hermelink (1985), согласно которой следует выделять тимомы:

светлоклеточные:

- с кортикально-клеточной дифференцировкой,
- с медуллярно-клеточной дифференцировкой,

темноклеточные:

- с кортикально-клеточной дифференцировкой,
- с медуллярно-клеточной дифференцировкой,

смешанноклеточные (из светлых и темных клеток).

Данная классификация основана на результатах проведенного клинико-морфологического анализа 345 тимом и следующих критериях:

— тимомой является опухоль вилочковой железы, состоящая из двух компонентов: эпителиального (опухолевые клетки без или с минимальной (умеренной) атипией) и лимфоидного (не подвергающиеся опухолевой трансформации обычные для вилочковой железы Т-лимфоциты на разных этапах созревания);

— варианты тимом выделяются на основании светооптического и/или ультраструктурного сходства эпителиальных клеток с кортикальными или медуллярными эпителиальными клетками неизменной вилочковой железы (однако не следует делать на этом основании заключение о гистогенезе этих клеток);

— учитывается гормональная активность тимом, косвенным признаком которой является состояние сохранившейся ткани вилочковой железы;

— используются результаты клинико-морфологического анализа, выявившего связь между выделенными вариантами тимом, их клиническим проявлением (развитием генерализованной миастении) и степенью злокачественности (судя по наличию инвазии и метастазов).

## 4.2. ТИМОМЫ

### 4.2.1. Общая клинико-морфологическая характеристика тимом

Локализация тимом соответствует вариантам локализации нормального тимуса. Наиболее часто опухоль располагается по средней линии в переднем средостении, однако в ряде случаев новообразование обнаруживается в передне-верхних отделах или исключительно в верхнем средостении. В редких случаях тимомы может локализоваться в области шеи соответственно путям миграции анатомических закладок вилочковой железы (Rosai J. et al., 1984). Встречаются также другие эктопические

варианты расположения: в среднем средостении, у диафрагмы, в корне легкого или в легком. Примерно в 2/3 наблюдений опухоли представляют собой солитарный узел, расположенный в нижних отделах или в центре долей вилочковой железы, но у 1/3 больных наблюдается мультицентрический рост опухоли, в основном, в виде двух, реже — трех узлов, причем в разных участках органа.

В преобладающем большинстве случаев тимома представляет собой образование округлой или овальной формы, ограниченное фиброзной капсулой неравномерной толщины. Полностью инкапсулированная тимома имеет гладкую или слегка бугристую поверхность. Капсула часто содержит макроскопически заметные участки кальцификации. Величина узлов варьирует от микроскопических до 20 см, а в случаях с выраженным инвазивным ростом опухоль может занимать все средостение. В наших наблюдениях размеры узлов колебались от 1 до 12 см, однако примерно в половине случаев диаметр опухоли не превышал 5 см. Соответственно размерам колеблется и вес опухоли, но в большинстве случаев он находится в пределах 140—290 г.

Консистенция опухолей от мягкой до плотно-эластичной. Небольшие инкапсулированные узлы имеют, как правило, более плотную консистенцию, в отдельных случаях — хрящевидную.

Вид тимом на разрезе различный, ткань опухоли серо-розового цвета, с мелкими кистами, плотными серыми прослойками, реже — слоистая, или с очагами бурого, желтого или черного цвета. Такими же пестрыми на разрезе выглядят раки вилочковой железы.

Фиброзные прослойки, разделяющие основной узел на узлы и дольки различной величин, являются одним из самых характерных макроскопических признаков тимомы. Не менее характерным признаком является наличие кистозных полостей, чаще небольших размеров. Эти полости заполнены бесцветной или слегка желтоватой жидкостью. В крупных тимомах кистообразование связано с дистрофическими изменениями, в таких кистах могут обнаруживаться свертки крови или детрит различного происхождения. В подобных случаях также часто обнаруживаются очаги кальцификации. Микроскопические кисты обнаруживаются нередко и в ткани вилочковой железы, примыкающей к опухоли, или локализуются в субкапсулярных отделах новообразования, имея при этом строение простых тимических кист.

В отдельных случаях целостность фиброзной капсулы тимомы может нарушаться, в тех участках, где капсула отсутствует, опухоль интимно спаяна с прилежащими тканями за счет инвазивного роста новообразования. Характер роста опухоли оказывает существенное влияние на прогноз, так как даже хорошо дифференцированные тимомы, инфильтрирующие капсулу, склонны к рецидивированию и иногда к внутриторакальному метастазированию. По степени выраженности инвазивного роста клиническая стадия заболевания определяется следующим образом (Monden Y. et al., 1984):

I стадия — полностью инкапсулированная опухоль без инвазии капсулы;

II стадия — инвазия элементов опухоли в капсулу, окружающую жировую клетчатку и/или медиастенальную плевру;

III стадия — инвазия элементов опухоли в прилежащие органы: легкое, перикард, крупные сосуды;

IV стадия — плевральная или перикардиальная десциминация опухоли, интраторакальные органые метастазы.

По клинической симптоматике можно выделить три группы больных: 1) больные с бессимптомно протекающей тимомой; 2) больные с наличием клинических признаков синдрома сдавления соседних органов; 3) больные с сопутствующими синдромами или с сочетанием синдрома сдавления и сопутствующих синдромов.

Сопутствующие синдромы в виде аутоиммунных заболеваний сопровождают 40% опухолей тимуса (Вишневский А.А., Адамян А.А., 1977; Лайсек Р., Барчи Р., 1984; Oosterhuis H., 1984; Verley J., Hollman K., 1985; Lewis J. et al., 1987). Наиболее часто наблюдается генерализованная миастения, реже — другие аутоиммунные заболевания, в частности, системная красная волчанка, дерматомиозит, системная склеродермия, идиопатическая болезнь Аддисона, диффузный токсический зоб, гемолитическая анемия и др. Частота опухолей вилочковой железы у больных генерализованной миастенией составляет 5—20% по данным разных авторов (Lisak R., Барчи Р., 1984; Lisak R., 1984; Oosterhuis H., 1984). По нашим данным, она составила 12,7% (253 случая из 2000 наблюдений). Несомненно, что развитие заболевания в большинстве случаев связано с опухолями вилочковой железы. На это указывает их необычайно высокая частота при генерализованной миастении, повышение титра аутоантител к антигенам мышечных клеток и ацетилхолиновым рецепторам у больных с тимомами даже без клинических проявлений заболевания, положительный эффект операции тимомэктомии (Вишневский А.А., Адамян А.А., 1977; Ветшев П.С., 1991; Lisak R., Барчи Р., 1984; Lisak R., 1984; Oosterhuis H., 1984). Однако иногда генерализованная миастения может развиваться еще при неопухоловом поражении вилочковой железы, а опухоль возникнуть уже в ходе болезни. Так, например, мы наблюдали двух больных с небольшими тимомами, обнаруженными в операционных биоптатах вилочковой железы, а операции проводились после многолетней лучевой и иммунодепрессивной терапии по поводу генерализованной миастении с неопухоловым поражением вилочковой железы.

#### 4.2.1.1. Гистологические особенности тимом

Независимо от гистологического типа, тимомы имеют ряд общих признаков, весьма варьирующих по своей выраженности и количественному соотношению. К ним относятся: 1) фиброзная капсула; 2) отходящие от капсулы фиброзные перегородки, разделяющие опухолевую паренхиму на дольки; 3) лимфоцитарная инфильтрация опухоли различной степени выраженности; 4) образование между опухолевой паренхимой и стенкой сосудов расширенных периваскулярных пространств, повторяющих стро-

ение ВПП неизменной вилочковой железы; 5) кисты и участки микрокистозной дегенерации; 6) очаговые скопления ксантомных клеток и кристаллов холестерина; 7) структуры, напоминающие тельца Гассала.

Фиброзная капсула имеет различную толщину, образована грубоволокнистой, нередко гиалинизированной соединительной тканью, может содержать микрокальцинаты (рис. 21а,б).

Фиброзные перегородки связаны с капсулой и отходят от нее вглубь опухоли, разделяя ее на дольки. Количество перегородок значительно колеблется. Они обычно образованы фиброзной, в том числе гиалинизированной, тканью (рис. 21 в). Но могут быть представлены рыхловолокнистой соединительной тканью, иногда богато васкуляризированной, напоминающей грануляции. Нередко отмечается инфильтрация перегородок лейкоцитами различного типа (рис. 21 г). Опухолевые дольки имеют различную величину и форму, в основном, они округлые или овальные, но во многих случаях форма их неправильная. Опухолевая паренхима при отсутствии инвазивного роста четко отграничена от капсулы и фиброзных прослоек.

Степень выраженности лимфоцитарной инфильтрации опухоли может быть различной — от незначительной до интенсивной, когда эпителиальные клетки среди лимфоцитов обнаруживаются с трудом (рис.22). Выраженность лимфоцитарной инфильтрации иногда колеблется и в пределах одного новообразования. Как уже было сказано, лимфоциты в тимоммах не отличаются по своей гистологической и электронномикроскопической характеристике от лимфоцитов, локализующихся в других лимфоидных органах. В тимоммах с медулярно-клеточной дифференцировкой большинство лимфоцитов по своим размерам и гистологическому строению можно отнести к категории малых и средних. Они имеют небольшое темно-окрашенное ядро и узкий ободок нечетко различимой в гистологических препаратах цитоплазмы. В тимоммах с кортикально-клеточной дифференцировкой лимфоциты более крупных размеров, по своей гистологической характеристике они относятся к лимфобластам. Эти лимфоциты имеют крупное округлое светлоокрашенное ядро с мелкими гиперхромными ядрышками и светлую базофильную цитоплазму, иногда встречаются митозы. В отдельных новообразованиях этот вид лимфоцитов может преобладать, и в гистологических препаратах их трудно отличить от округлых светлоокрашенных эпителиальных клеток.

Расширенные периваскулярные пространства выполнены коагулированной белковой массой (рис. 23а) или заполнены лимфоцитами (рис. 23б), эритроцитами, ксантомными клетками. Некоторые периваскулярные пространства могут быть полностью замещены гиалинизированной фиброзной тканью. Центральным расположенный сосуд обычно небольших размеров и является капилляром или посткапиллярной венулой. В одних случаях периваскулярное пространство имеет щелевидную форму, в других оно резко расширено и весьма напоминает кистозное образование. Опухолевая паренхима отграничена от периваскулярных пространств сплошным

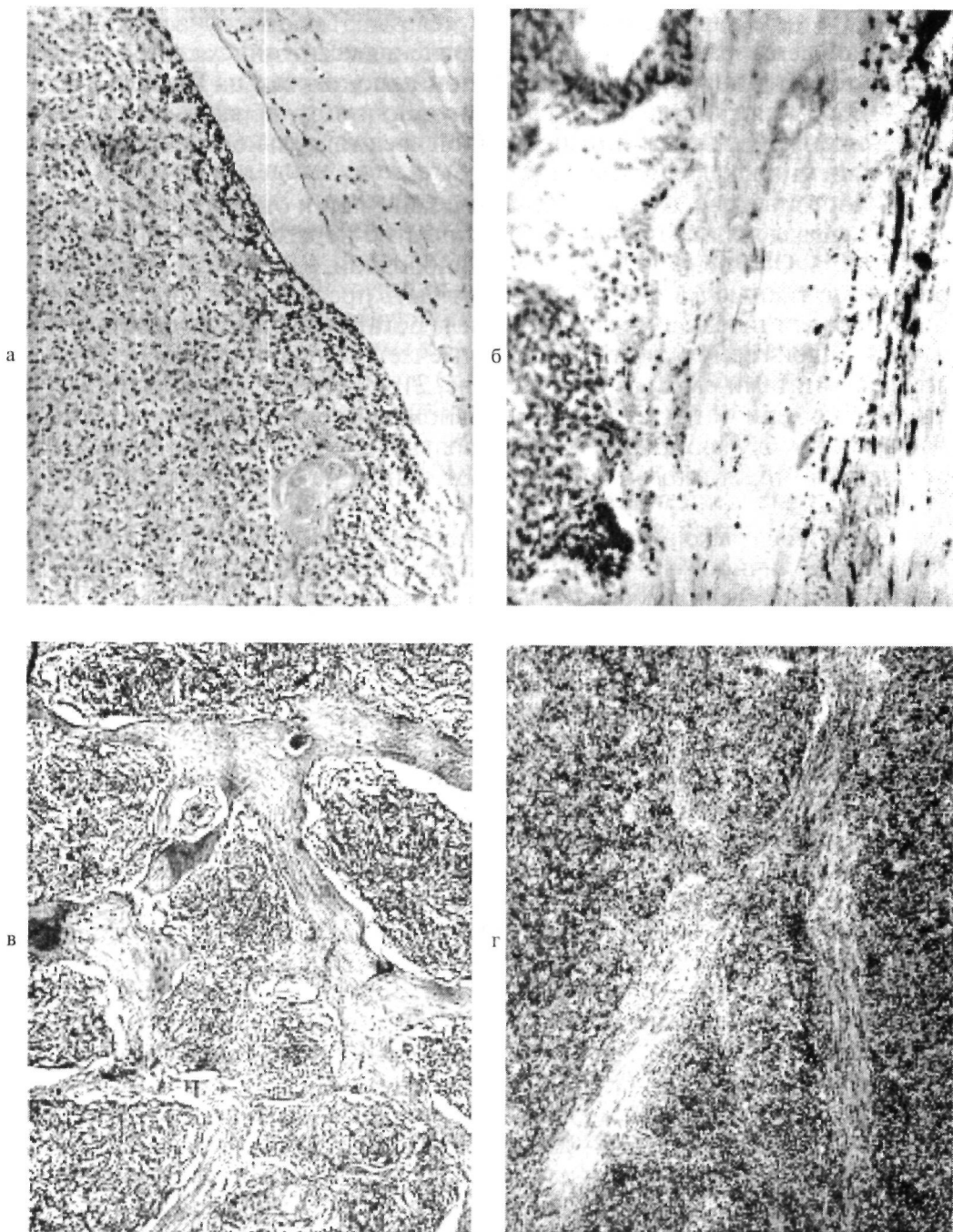


Рис. 21. Фиброзная капсула и фиброзные перегородки в тимоме.

а — фиброзная капсула в тимоме. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ .

б — микрокальцинаты в фиброзной капсуле. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

в — перегородки из гиалинизированной фиброзной ткани. Окраска по методу Ван Гизон.  $\times 120$ .

г — перегородки из рыхловолокнистой соединительной ткани, инфильтрированные лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

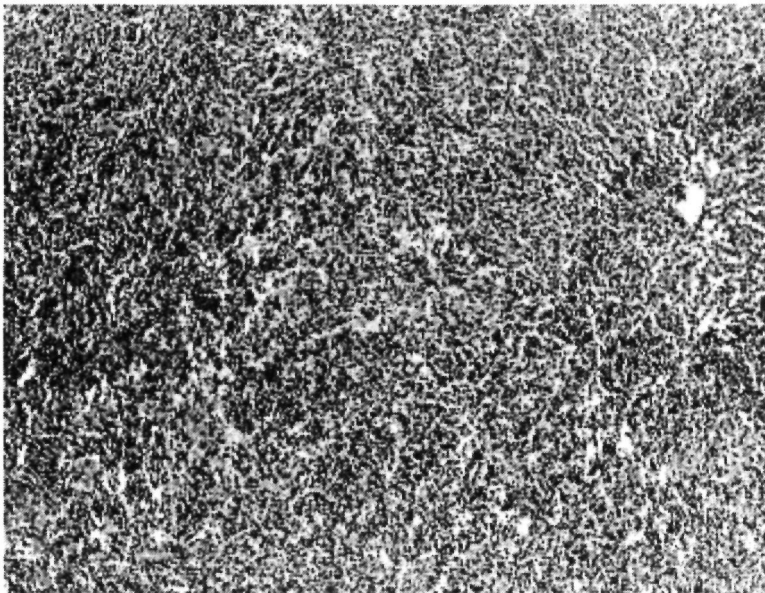


Рис. 22. Тимома с большим количеством лимфоцитов.  
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ .

рядом эпителиальных клеток, лежащих на базальной мембране, что хорошо видно при электронно-микроскопическом исследовании (рис. 24аб). При гистологическом исследовании этот ряд периферических опухолевых клеток нередко имеет палисадообразное расположение.

Кисты разнообразной величины и формы, чаще щелевидные, встречаются в различных участках опухоли, но лучше они бывают выражены в капсуле (рис. 25а), междольковых перегородках и субкапсулярных отделах. Кисты выстланы цилиндрическим, кубическим или уплощенным эпителием (рис. 25б). Признаков железистой секреции в клетках выстилки не обнаруживается. Эпителиальная выстилка некоторых кист может образовывать сосочковые структуры. В просвете кист иногда обнаруживаются эозинофильные бесструктурные массы (рис. 25в).

Участки кистозной дегенерации, связанные с дистрофическими и некротическими изменениями в опухоли, также могут иметь различную величину и форму. Просвет их чаще свободен, но в отдельных случаях может содержать бесструктурные массы, разрушенные клетки или эритроциты. От расширенных периваскулярных пространств эти участки отличаются отсутствием центрально расположенного сосуда, а от истинных кист — отсутствием эпителиальной выстилки.

Довольно типичной чертой микроскопического строения тимом является наличие макрофагов (рис. 26а), рассеянных среди эпителиальных клеток. На светооптическом уровне макрофаги можно отличить от эпителиальных клеток по следующим признакам: ядра их в несколько раз больше ядер эпителиальных клеток, а в цитоплазме, как правило, обнаружи-

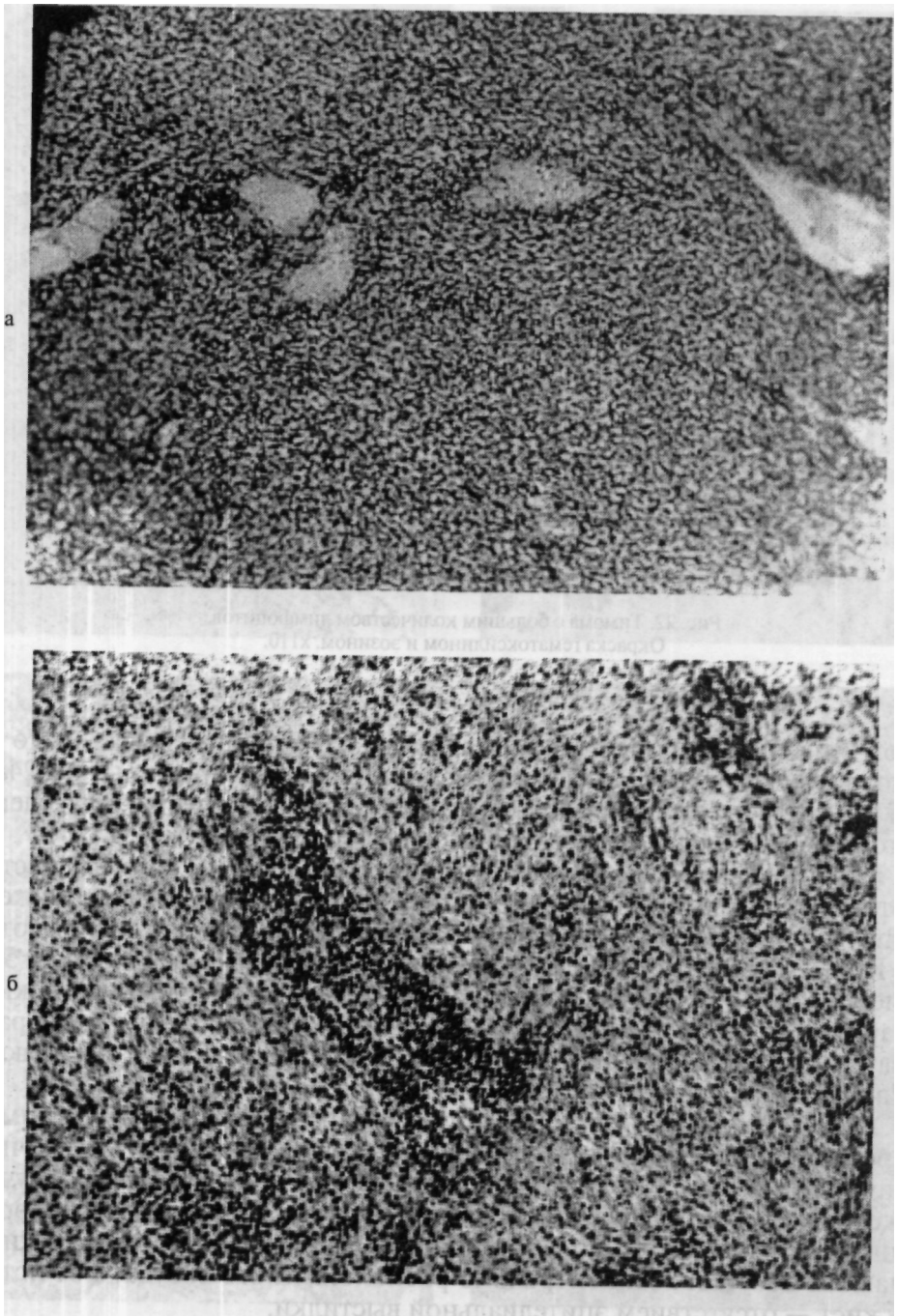
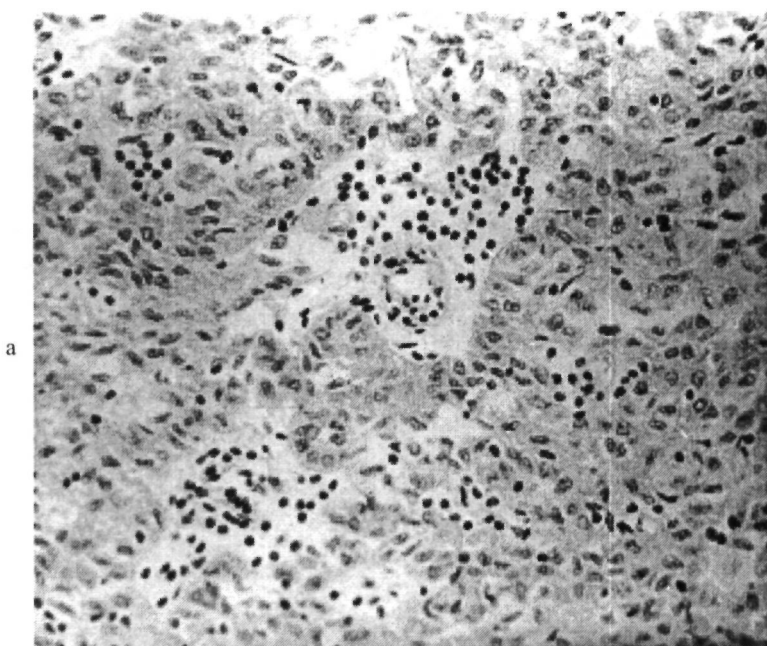
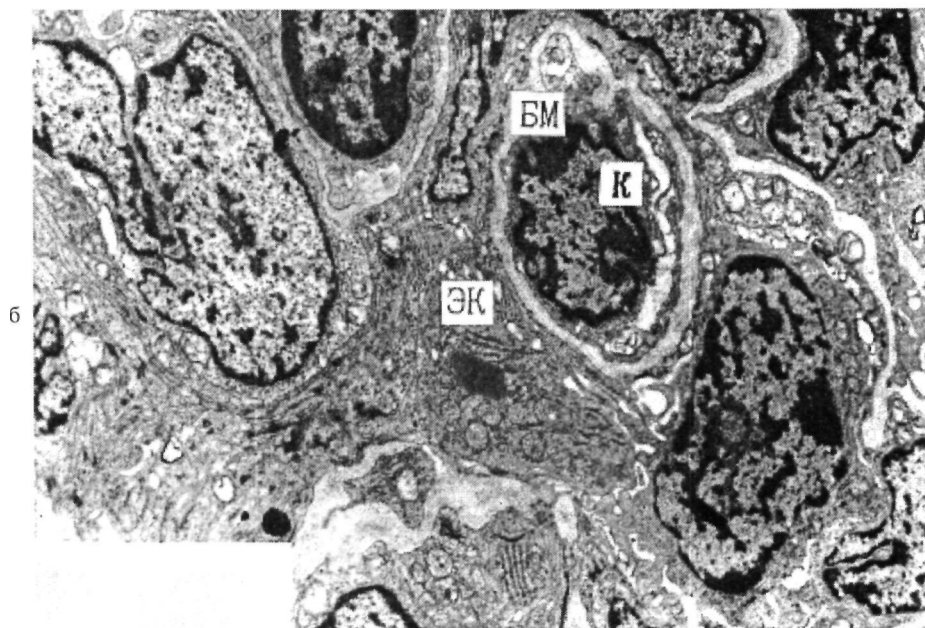


Рис. 23. Внутривольковые периваскулярные пространства в тимоммах.  
а — периваскулярное пространство выполнено коагулированной белковой массой.  
Окраска гематоксилином и эозином. x140.  
б — лимфоциты в периваскулярном пространстве.  
Окраска гематоксилином и эозином. x120.



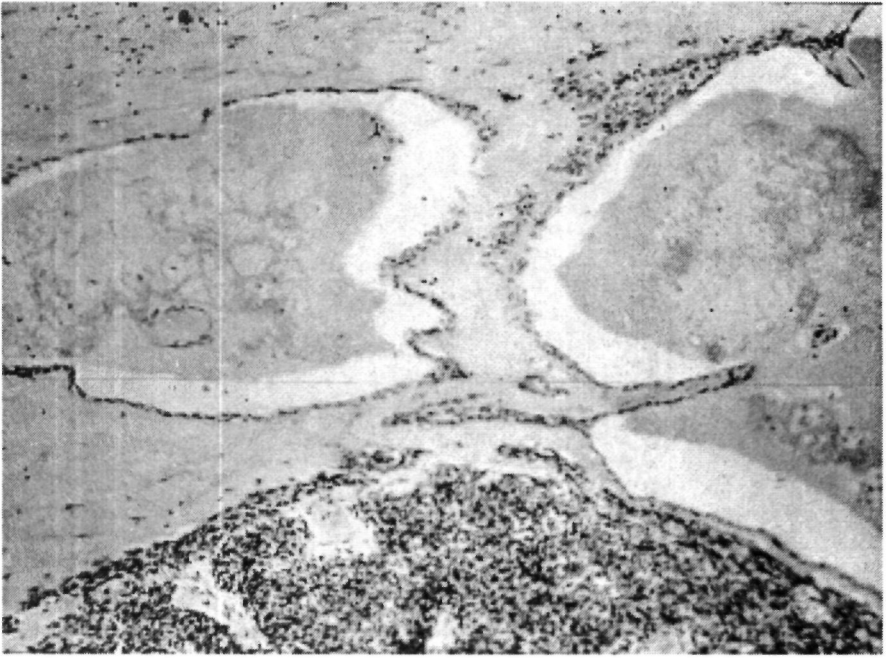
а



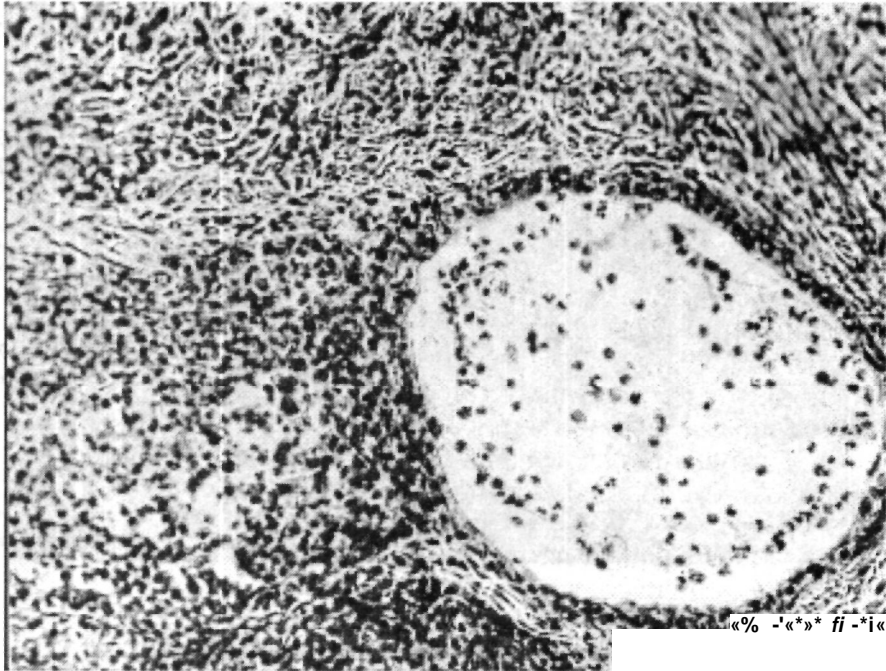
б

Рис. 24. Сохранение гематотимического барьера в тимоммах.  
 а — сплошной ряд эпителиальных клеток вокруг периваскулярных пространств.  
 Окраска гематоксилином и эозином. х160.  
 б — то же при электронно-микроскопическом исследовании. ЭК — эпителиальные клетки,  
 К — капилляр, БМ — базальная мембрана. Электроннограмма. х8500.

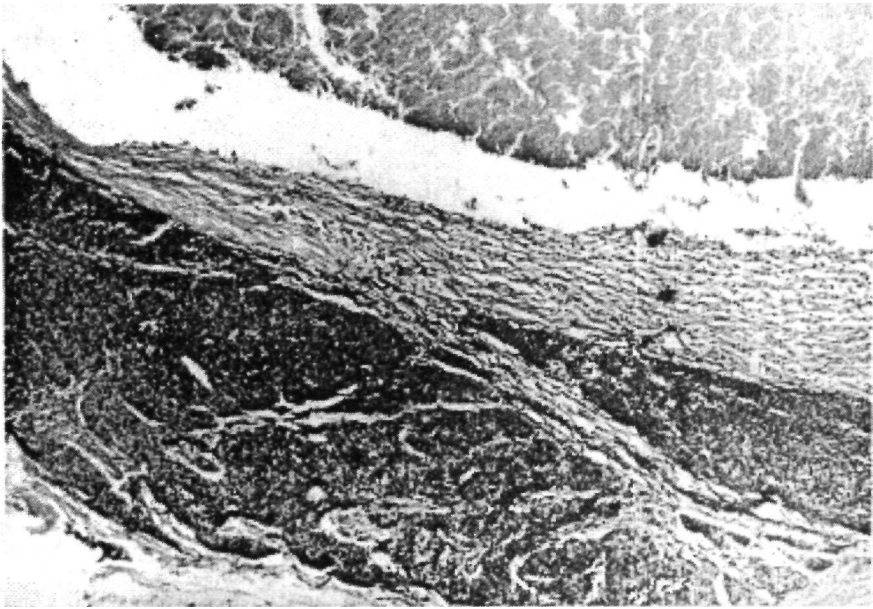
a



b



«% -!«\*»\* fi -\*i«



в

Рис. 25. Разнообразные кисты в тимомах.

а — кисты в капсуле, выстланные уплощенным эпителием.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

б — киста в паренхиме опухоли, выстланный кубическим эпителием.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

в — бесструктурные массы в просвете кисты. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 80$ .

вается зернистость — фагоцитарные частицы. При электронно-микроскопическом исследовании эти виды клеток имеют достаточно характерные различия. Во многих тимомах макрофаги нередко встречаются в виде очаговых скоплений клеток типа ксантомных — крупных, с пенистой цитоплазмой, содержащей липиды (рис. 266). Эти скопления могут располагаться в расширенных периваскулярных пространствах, под капсулой, а также в паренхиме опухоли, в зоне отложения кристаллов холестерина (рис. 27а). Выпадение кристаллов холестерина сопровождается также формированием гранул инородных тел (рис. 276). В дальнейшем такие участки подвергаются обызвествлению, в них откладываются микрокальцинаты (рис. 27в). Помимо этого в паренхиме опухолей обнаруживаются микрофокусы некрозов или кровоизлияний различной давности с признаками рубцевания и скоплением в этих зонах гемосидерофагов.

Типичные тельца Гассалья в тимоме практически не встречаются. Довольно редко обнаруживаются атипичные тельца, имеющие небольшие размеры и идентифицирующиеся по наличию ороговевающих эпителиальных клеток, собирающихся в концентрические структуры (рис. 28). Иногда в центре таких структур отмечается кистообразование с накоплением в просвете кист роговых чешуек или кератиновых масс. Несколько чаще встречаются гассалоподобные тельца без четких признаков

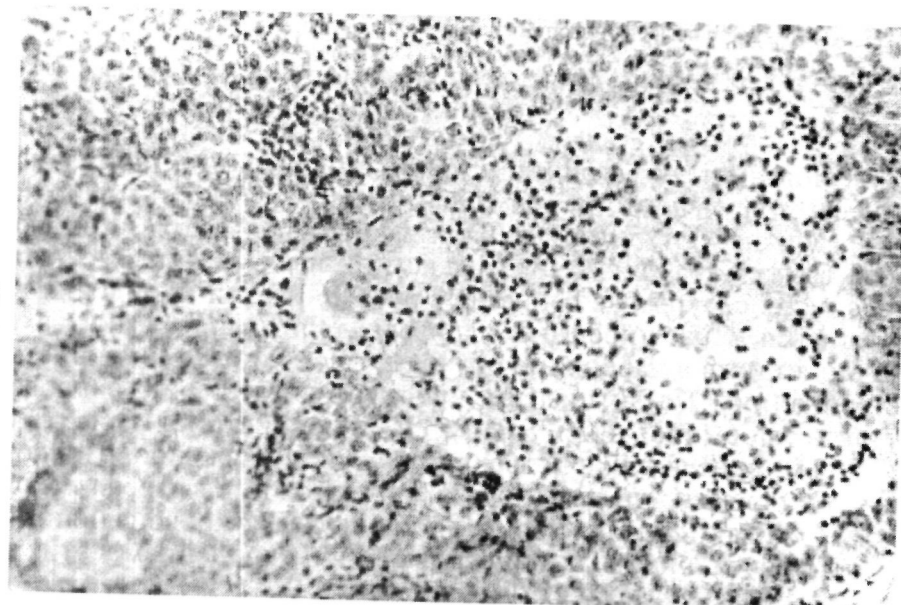
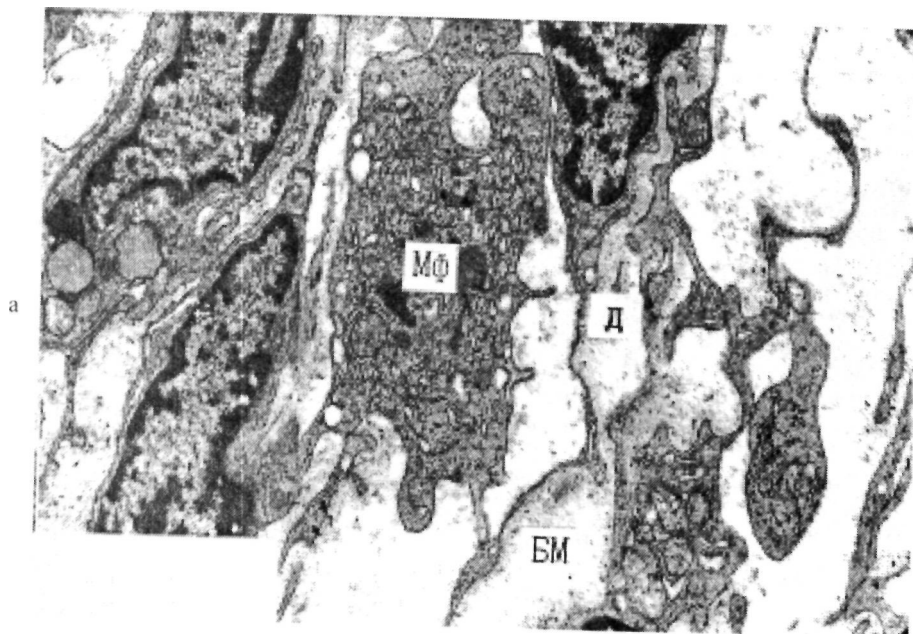


Рис. 26. Макрофагальные реакции в тимоммах.  
 а — макрофаг (Мф) среди эпителиальных клеток веретенообразной формы.  
 БМ — базальная мембрана. Д — десмосомы. Электроннограмма.  $\times 9000$ .  
 б — очаговое скопление ксантомных клеток. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

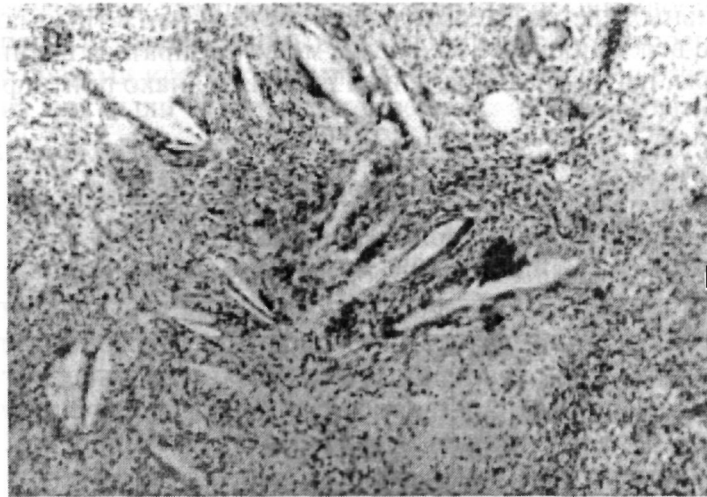
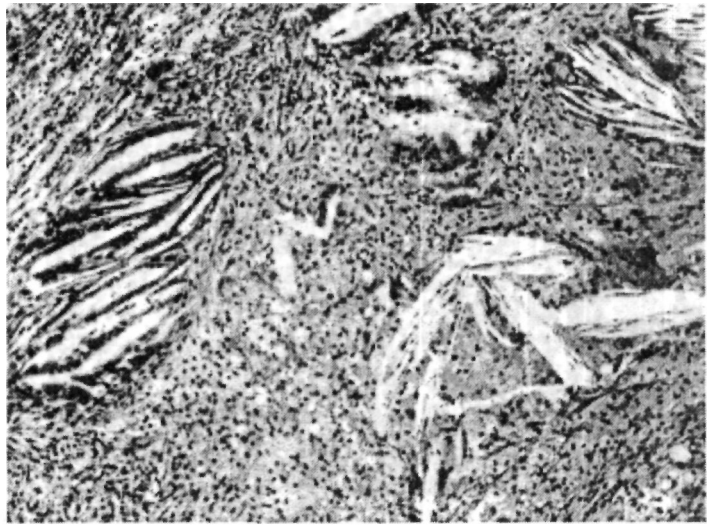


Рис. 27. Макрофагальные реакции в тимоммах (продолжение).

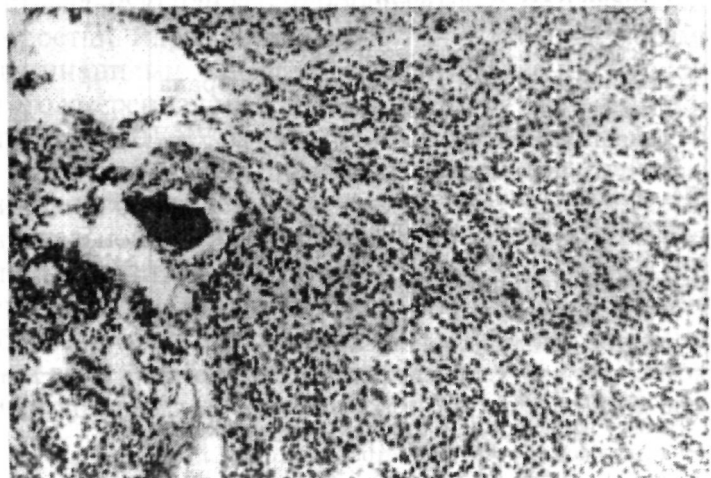
а — ксантомные клетки и отложение кристаллов холестерина в паренхиме опухоли. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

б — формирование гранулем инородных тел.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ .

в — микрокальцинаты в опухоли.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ .



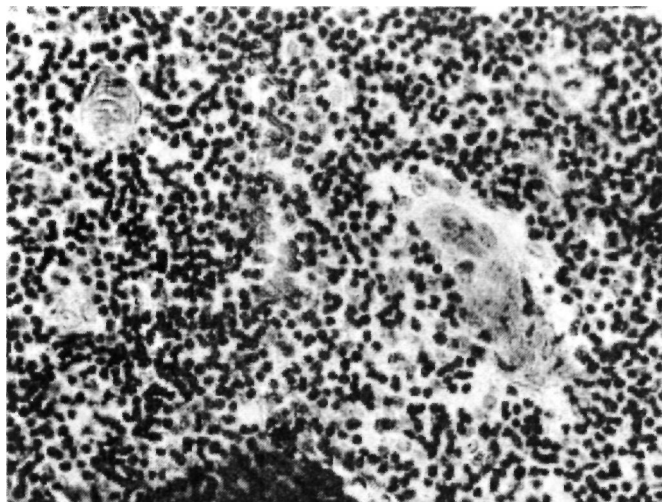


Рис. 28. Мелкие атипичные тельца Гассалья. Окраска гематоксилином и эозином. x180.

ороговения эпителиальных клеток. Необходимо отметить, что в тимоммах эпителиальные клетки веретенообразной формы могут собираться в концентрические структуры, напоминающие тельца Гассалья, однако при диф-

Таблица 12

Дифференциально-диагностические признаки тимомм, карциноидов и лимфом вилочковой железы (по М. Marino, Н. Muller-Hermelink, 1986; М. Wick, J. Rosai, 1990)

Признаки	тимоммы	карциноиды	лимфомы
Светооптические:			
лобулярность опухоли	+	+	—
инфильтрация капсулы лимфоцитами	—	—	4
расширения ВПП с серозной жидкостью или гиалиновыми массами	+	—	—
микрокисты в опухоли	+	—	—
розетки и псевдорозетки	+	+	—
Электронно-микроскопические:			
перичеселлюлярная базальная мембрана	+	4	—
десмосомы	+	±	-
тонофиламенты	+	±	—
нейроэндокринные гранулы	±"	4	—
Иммуногистохимические:			
эпителиальный мембранный антиген	4-	±	±2)
антигены цитокератинов	±	±	—
нейрон-специфическая энолаза	±	+	—
хромогранин	—	+	—
общий лейкоцитарный антиген			4-

могут встречаться в отдельных клетках тимомм; выявляются у части клеток некоторых лимфом.

ференциальной диагностике следует учитывать, что такие же структуры формируют и веретенчатые новообразования, имеющие неэпителиальную природу. Поэтому идентифицировать тельца Гассала следует только по наличию в клетках признаков ороговения.

Дифференциальный диагноз некоторых разновидностей тимом с другими опухолями иногда бывает очень труден. Основные критерии для диагностики тимом представлены в таблице 12.

#### 4.2.2. Светлоклеточные тимомы

Светлые эпителиальные клетки обнаруживаются как в кортикальной, так и в медуллярной зоне неизменной вилочковой железы. Поэтому мы различаем светлоклеточные тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой и светлоклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой.

По нашим наблюдениям светлоклеточные тимомы составили 58,8% изученных тимом. Новообразования обычно достигали больших размеров. На разрезе ткань опухолей дольчатого строения, серо-белого цвета с очагами кровоизлияний и некроза, кистами различной величины. 23% из них были мультицентрическим, 48% — инвазивными.

##### 4.2.2.1. Светлоклеточные тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой

Эта разновидность составила 79% изученных светлоклеточных тимом. В кортикальной зоне вилочковой железы светлые клетки, в основном, расположены под капсулой и вокруг капилляров, образуя непрерывный эпителиальный слой с хорошо развитой базальной мембраной, отграничивающий лимфоциты от фиброзной ткани и периваскулярных пространств. При ультраструктурном исследовании опухолевые эпителиальные клетки, характерные для светлоклеточных тимом с кортикально-клеточной дифференцировкой, имеют овальную или веретенообразную форму, длинные цитоплазматические отростки. Ядра клеток вытянутой формы, размерами 5—10 мкм, часто с инвагинациями. Хроматин преимущественно мелколыбчатый, отмечается его умеренная маргинация. Цитоплазма умеренной плотности, содержит профили ШЭР, развитый аппарат Гольджи, вакуоли различной величины, отдельные небольшие пучки тонофиламентов. Как и в неизменной вилочковой железе, эти клетки окружены хорошо развитой непрерывной базальной мембраной. Охватывая капилляры своими отростками, опухолевые клетки образуют вокруг них сплошной эпителиальный слой, повторяя тем самым ультраструктурную организацию гемато-тимического барьера (рис. 29а). Лимфоциты, преимущественно крупные, располагаются в ячейках между отростками опухолевых клеток. Нередко встречается имитация клеток-«няnek», когда отростки одной опухолевой клетки полностью окружают лимфоцит (рис. 29б).

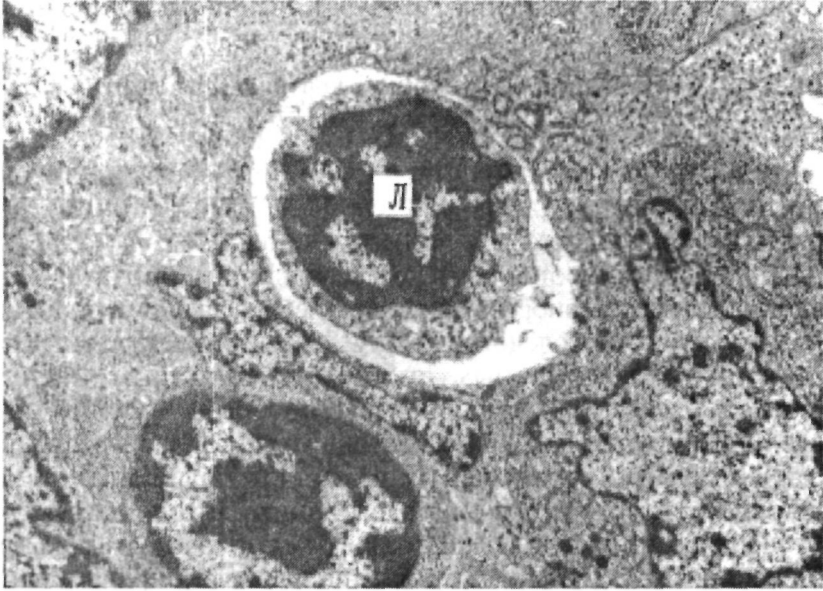


Рис. 29. Ультраструктура светлоклеточных тимом с кортикально-клеточной дифференцировкой.  
 а — овалы эпителиальные клетки с небольшим количеством тонофиламентов (Тф) в цитоплазме образуют непрерывный слой вокруг капилляра (К). Электроннограмма.  $\times 9500$ .  
 б — имитация клеток-«нянек»: лимфоциты (Л), окруженные опухолевыми клетками. Электроннограмма.  $\times 1000$ .

Гистологическое строение светлоклеточных тимом с кортикально-клеточной дифференцировкой довольно разнообразно, причем может различаться и в пределах одной опухоли. Опухоли построены из эпителиальных клеток овальной и/или веретенообразной формы, диффузно смешанных с лимфоцитами (рис. 30а). Эпителиальные клетки формируют беспорядочную сеть, реже небольшие по протяженности пучки и пласты, но всегда по периферии долек и вокруг периваскулярных пространств образуют непрерывный слой (рис. 30б). Клетки опухоли в 2—3 раза крупнее малого лимфоцита, имеют довольно мономорфные овальные или вытянутые ядра. Ядрышки мелкие, непостоянные. Цитоплазма скудная, слабоацидофильная, границы ее плохо очерчены.

Степень лимфоидной инфильтрации варьирует от умеренной до минимальной, хотя в отдельных участках опухоли лимфоцитов может быть много и они маскируют эпителиальный компонент. В составе лимфоидного компонента преобладают лимфобласты и клетки типа ранних лимфоцитов. Кроме лимфоцитов, выявляются немногочисленные PAS-положительные макрофаги.

Атипия (минимальная или умеренная) была выявлена в 22% наблюдений, причем чаще в инвазивных опухолях. Количество лимфоцитов в изученных наблюдениях не коррелировало с наличием атипии или инвазии.

Строма светлоклеточных тимом с кортикально-клеточной дифференцировкой представлена разной ширины соединительнотканными прослойками, чаще гиалинизированными, а также различного вида и размеров периваскулярными пространствами. Последние могут быть в виде узких щелей с единичными лимфоцитами и макрофагами, либо расширены и заполнены белковой жидкостью, гиалиновыми массами, лимфоцитами, либо быть склерозированы и не содержащими лимфоцитов. В расширенных ВПП примерно в 30% наблюдений встретились лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, не отличающиеся от описанных при неопухолевых изменениях вилочковой железы у больных генерализованной миастенией. Нередко в толще соединительнотканых прослоек или непосредственно в ткани опухоли сохраняются дольки вилочковой железы вместе с тимическими тельцами, причем последние часто обызвествлены. В самой опухолевой ткани тимические тельца не встречаются. Практически постоянно в строме и паренхиме опухолей встречаются разных размеров кисты.

Окружающая опухоли ткань вилочковой железы была атрофирована в 25% случаев, слабо атрофирована (сохранены островки коры, расширены ВПП с лимфоидными фолликулами) — в 50% и была с признаками гиперплазии истинной паренхимы и ВПП (с лимфоидными фолликулами) — в 25% наблюдений. При гормональнонеактивных тимомах всегда отмечалась атрофия сохранившейся вокруг опухоли ткани вилочковой железы.

Иммуногистохимически в большинстве изученных светлоклеточных тимом с кортикально-клеточной дифференцировкой экспрессия HLA-DR антигенов была оценена только в I—II балла по 3-балльной шкале,

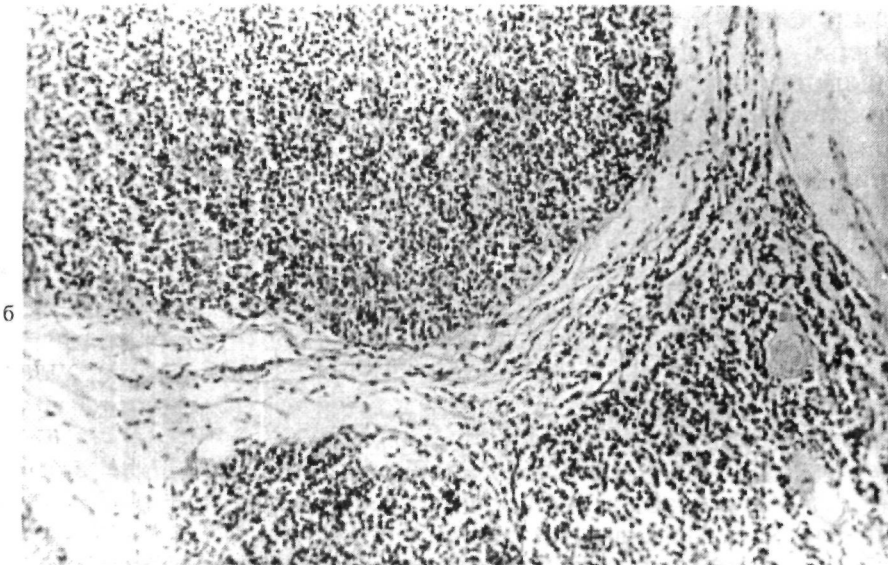
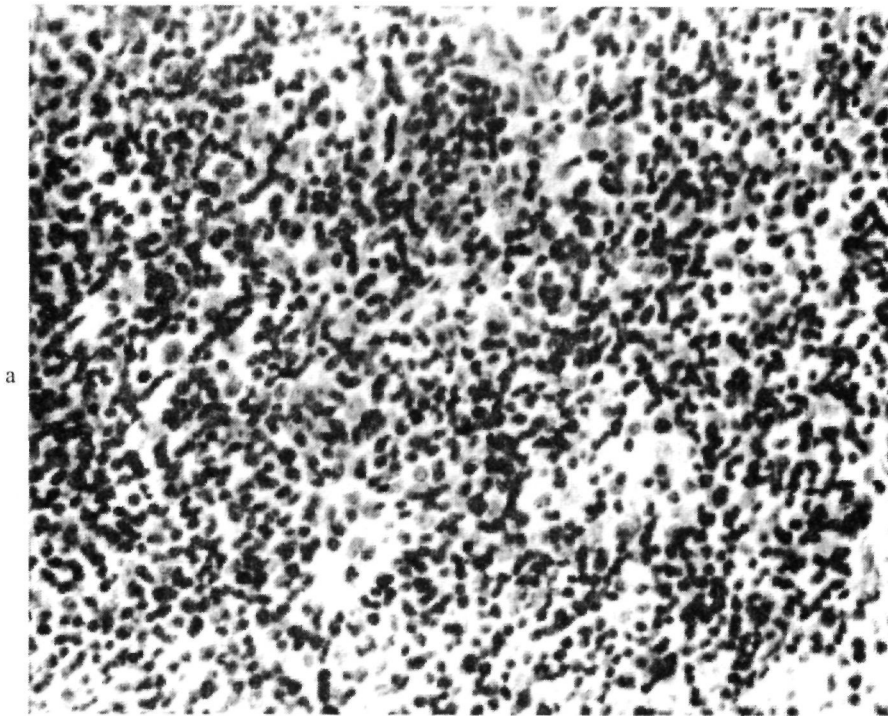


Рис. 30. Светлоклеточная тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой.

а — светлые эпителиальные клетки диффузно смешаны с лимфоцитами.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

б — непрерывный слой светлых эпителиальных клеток по периферии пласта.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

причем в отдельных опухолях HLA-DR антигены практически не выявлялись у эпителиальных клеток. Полипептиды тималина были обнаружены в большом количестве в 25% светлоклеточных тимом, в умеренном — в 45% и не выявлялись в 30%. После обработки срезов тимом сывороткой крови больных генерализованной миастенией, взятой у них до операции, во всех случаях отмечалась фиксация IgM и IgG на мембранах опухолевых клеток.

Разновидностью светлоклеточной тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой является тимомы из клеток-«нянек». По нашим данным тимомы из клеток-«нянек» составили 5% от всех изученных светлоклеточных опухолей, хотя примерно в одной трети этих новообразований в отдельных участках можно было обнаружить группы клеток-«нянек». Клетки-«няньки» отличаются крупными размерами, оптически светлой цитоплазмой, в которой видны крупные вакуоли (рис.31), содержащие до 100 лимфоцитов, причем могут наблюдаться как митозы лимфоцитов, так и их апоптоз. Образование вакуолей, связано, как полагают, с гипотонической фиксацией тканей: при изотонической фиксации вакуоли не появляются и лимфоциты плотно охвачены цитоплазмой эпителиальных клеток (Muller-Hermelink H. et al., 1986). Лимфоидная инфильтрация в этой тимоме хорошо выражена, в составе лимфоидного компонента — лимфобласты и Т-лимфоциты на разных стадиях дифференцировки, макрофаги. Продукция полипептидов тималина в 4-х изученных в этом плане опухолях была высокой или умеренной, а HLA-DR антигены выявлялись в отдельных клетках.

#### 4.2.2.2. Светлоклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой

Светлоклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой составили 16% наблюдений. Светлые клетки округлой или полигональной формы в неизменной вилочковой железе образуют небольшие пласты вблизи телец Гассалья или непосредственно окружают эти тельца. Ядра клеток округлой, овальной или бобовидной формы, размерами до 15 мкм в диаметре, с маргинальной конденсацией хроматина. Цитоплазма хорошо развита, с многочисленными органеллами, содержит много тонофиламентов, собирающихся в широкие разветвленные пучки. Базальная мембрана вокруг этих клеток непостоянна. Среди описанных клеток на периферии телец Гассалья можно встретить и клетки с крупной интрацитоплазматической вакуолью, внутренняя поверхность которой имеет микроворсинки. Ядра таких клеток оттеснены к периферии, в цитоплазме содержатся пучки тонофиламентов.

В новообразованиях опухолевые клетки, сходные со светлыми клетками медуллярной зоны, сохраняют тенденцию к формированию комплексов и пластов. При ультраструктурном исследовании округлые, овальные или полигональные клетки с короткими редуцированными отростками соединяются посредством хорошо развитых десмосом (рис. 32а). Местами выявляется базальная мембрана. Размеры этих клеток

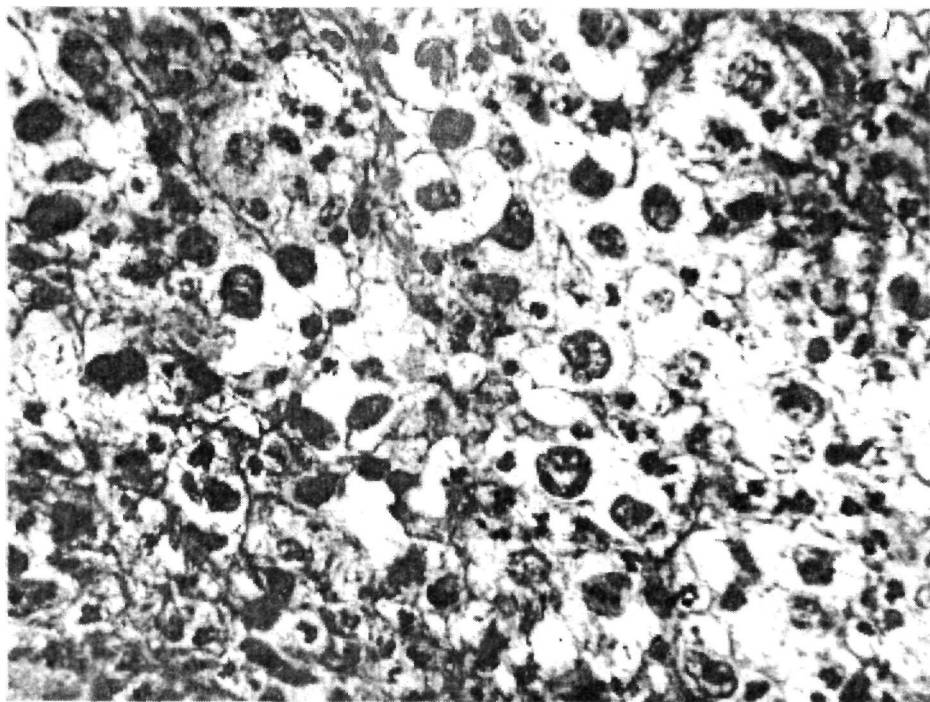


Рис. 31. Тимомы из клеток-«нянек»: крупные опухолевые клетки с лимфоцитами в цитоплазме. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ .

в 3—4 раза больше лимфоцита. Ядра с крупными глыбками хроматина, гипертрофированным ядрышком. В цитоплазме большое количество полирибосом, развитый гладкий и шероховатый эндоплазматический ретикулум, много митохондрий, пучки тонофиламентов. Кроме того, почти во всех случаях в клетках можно обнаружить признаки железистоподобной дифференцировки: мелкие внутриклеточные железистые просветы, микроворсинки на поверхности клеток (рис. 326), коллабировавшиеся небольших размеров железистые просветы, образованные соседними клетками.

При гистологическом исследовании опухоли отличаются формированием более или менее обширных пластов из крупных клеток (рис. 33а). Клетки кубовидальной, округлой, овальной или полигональной формы. Ядра клеток также округлые или овальные, с четким хроматином, плохо заметным ядрышком и хорошо контурированной ядерной мембраной. Нередко отмечаются признаки ядерной атипии. Цитоплазма опухолевых клеток от скудной до обильной, граница ее чаще неотчетливая, окраска может быть более темной или светлой, но чаще интенсивно эозинофильная.

Разновидностями светлоклеточных тимом с медуллярной дифференцировкой являются опухоли с очень светлыми крупными клетками, гистологически весьма сходные с гипернефроидным раком, и опухоли из полиморфных клеток с большими ядрами и обильной ацидофильной цитоплазмой, сходные с онкоцитомой или параганглиомой.

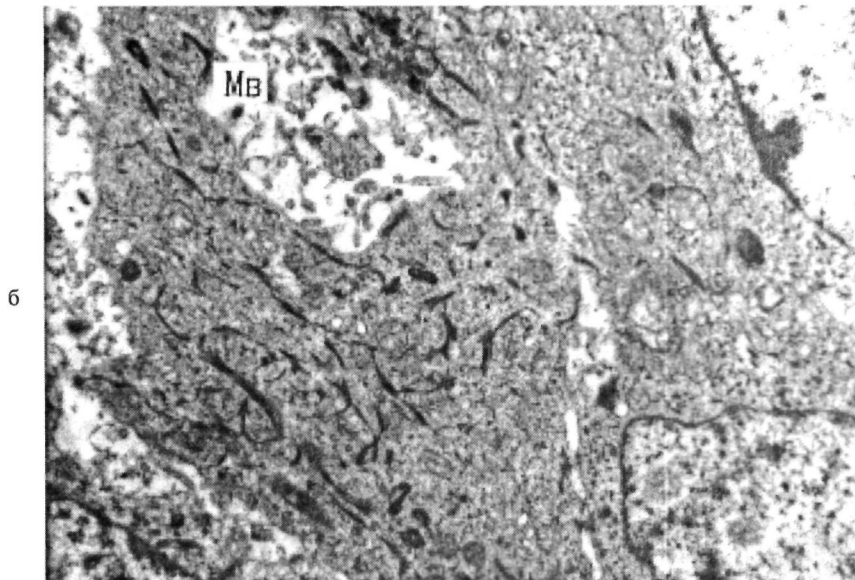
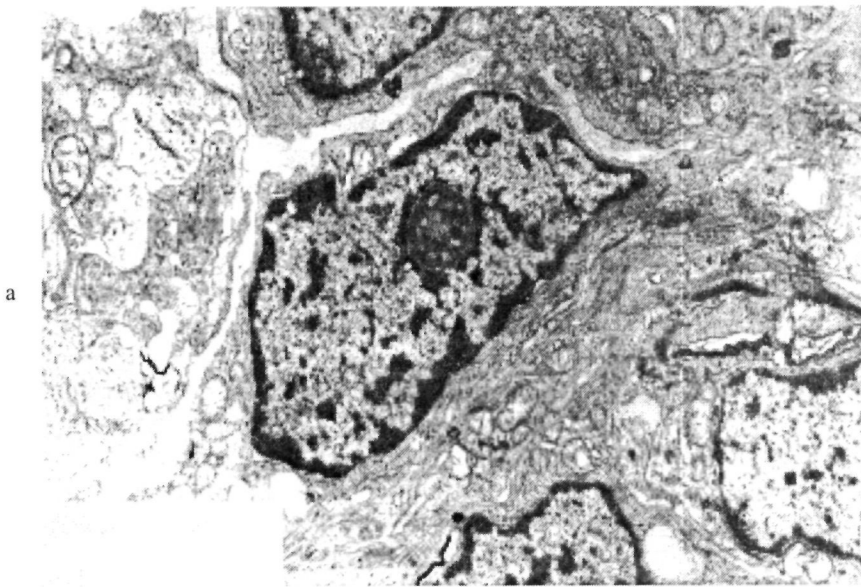


Рис. 32. Ультраструктура светлоклеточных тимом с медулярно-клеточной дифференцировкой.  
 а — овальная эпителиальная клетка с хорошо развитой цитоплазмой и частично редуцированными отростками. Крупное ядро с гипертрофированным ядрышком.  
 Электроннограмма. х 10000.  
 б — железистоподобная дифференцировка в опухолевой клетке: внутриклеточный железистый просвет с микроворсинками (Мв).  
 Электроннограмма. х 12500.

Лимфоидная инфильтрация светлоклеточных тимом с медуллярно-клеточной дифференцировкой минимальная. Периваскулярные пространства расширены (рис. 33б), могут содержать лимфоциты (рис. 33в). Отчетливо видна склонность эпителиальных клеток к муфтообразной агрегации вокруг периваскулярных пространств.

Граница между опухолевой паренхимой и фиброзными прослойками четкая. Фиброзные прослойки, разделяющие опухоль на дольки, в большинстве случаев гиалинизированы (рис. 34а). Даже в тех случаях, когда прослойки образованы рыхлой волокнистой соединительной тканью, в них отмечаются довольно обширные фокусы гиалиноза. В опухолях часто встречаются кисты различного типа (рис. 34б)

Все исследованные нами опухоли этой группы отличались инвазивным ростом (рис. 34в). В них также отчетливо выражены свойственные тимомам очаговые дистрофические и деструктивные изменения: участки некрозов и кровоизлияний, микрокистозная дегенерация (рис. 35а), выпадение кристаллов холестерина (рис. 35б), очаговые скопления ксантомных клеток и макро- и микрокальцинаты (рис. 35в).

Иммуногистохимически обнаруживается минимальное содержание полипептидов тималина, слабая экспрессия HLA-DR антигенов.

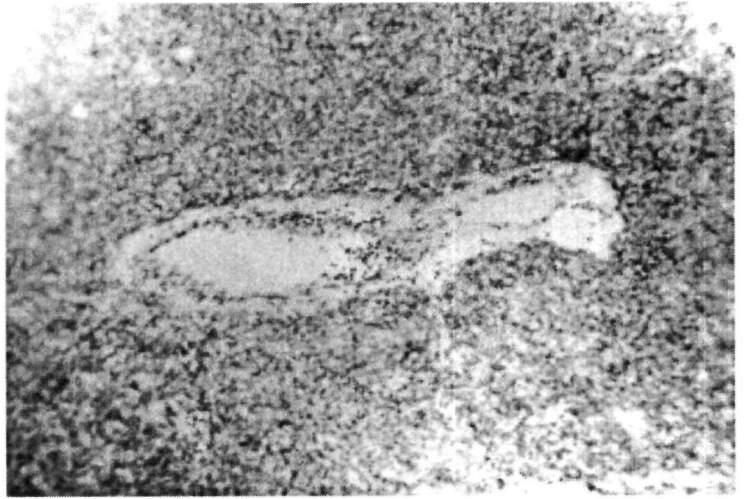
#### 4.2.3. Темноклеточные тимомы

Темноклеточные тимомы встретились только в 2,1 % наблюдений. Макроскопически это опухоли плотной консистенции, слоистого вида, серо-белого цвета. Все они были инкапсулированы, инвазии не наблюдалось. Мультицентрической была только одна такая опухоль.

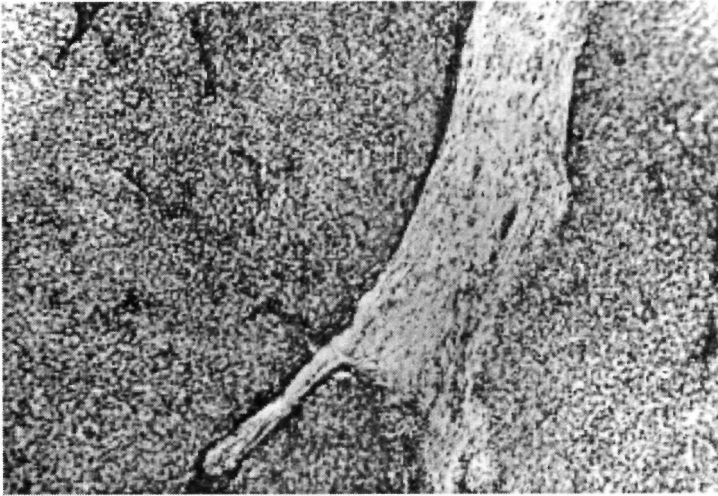
Светооптическими и электронно-микроскопическими критериями выделения темноклеточных тимом было сходство опухолевых эпителиальных клеток с темными эпителиальными клетками вилочковой железы. Клетки этого вида встречаются как в корковой, так и в медуллярной зоне. Темные клетки в корковой зоне имеют звездчатую или веретенообразную форму и длинные цитоплазматические отростки, контактирующие друг с другом посредством десмосом и образующие широкопетлистую сеть, в ячейках которой располагаются лимфоциты. Ядра и цитоплазма клеток имеют высокую электронную плотность. В цитоплазме содержатся профили ШЭР, лизосомоподобные включения, липидные капли, набухшие митохондрии, немногочисленные тонофиламенты. Снаружи клетки окружены хорошо выраженной непрерывной базальной мембраной.

Темные клетки медуллярной зоны сходны с аналогичными клетками кортикальной зоны, но имеют несколько больший объем цитоплазмы. Их цитоплазматические отростки частично редуцированы, не образуют замкнутую сеть. Они не образуют и замкнутого отграничительного барьера вокруг сосудов, в расширенных периваскулярных пространствах содержатся макрофаги и лейкоциты.

а



б



в



«ис. 33. Светлоклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой. а — пласты крупных светлых клеток в опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. х120. б — расширенные периваскулярные пространства в светлоклеточной тимоме. Окраска гематоксилином и эозином. х180. в — лимфоциты в периваскулярных пространствах. Окраска гематоксилином и эозином. х110.

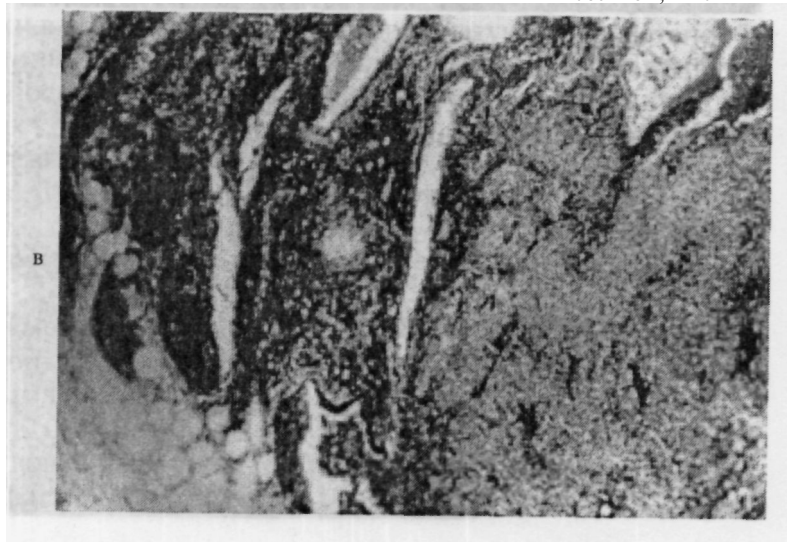
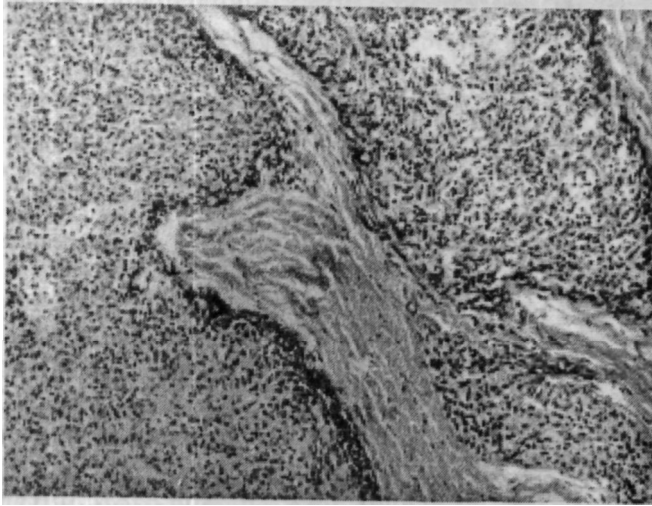
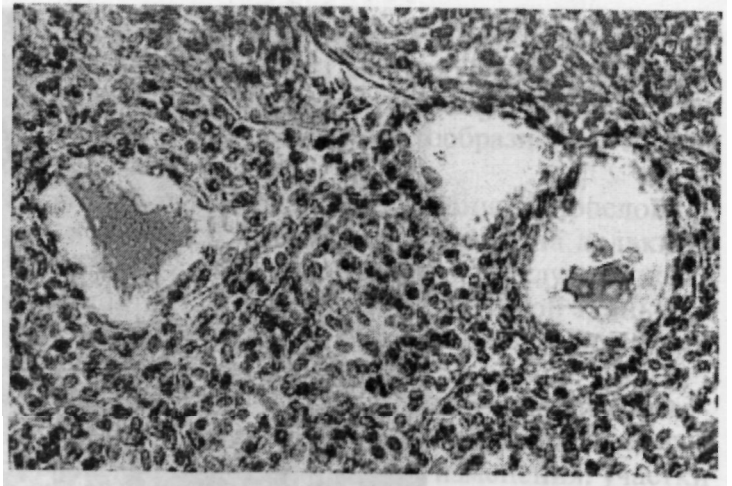
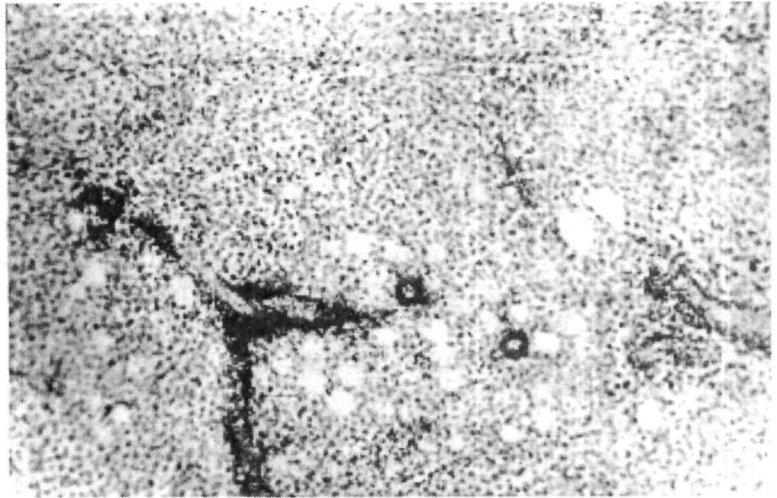
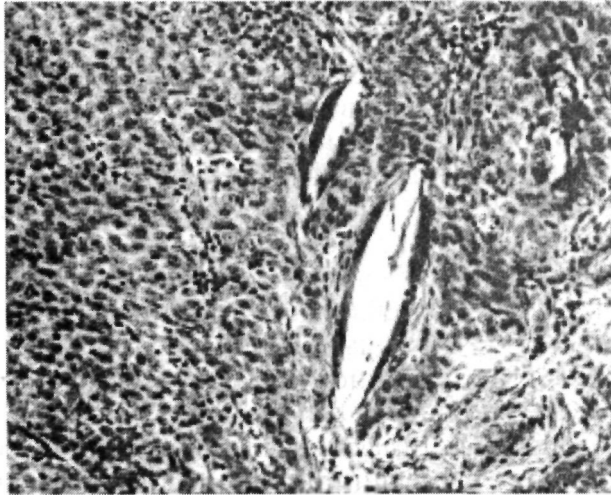


Рис. 34. Светлоклеточные тимомы с медулярно-клеточной дифференцировкой (продолжение).  
 а — гиалинизированные фиброзные прослойки, разделяющие опухоль на дольки. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .  
 б — мелкие кисты в паренхиме опухоли, выстланные кубическим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ .  
 в — инвазивный рост опухоли. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$

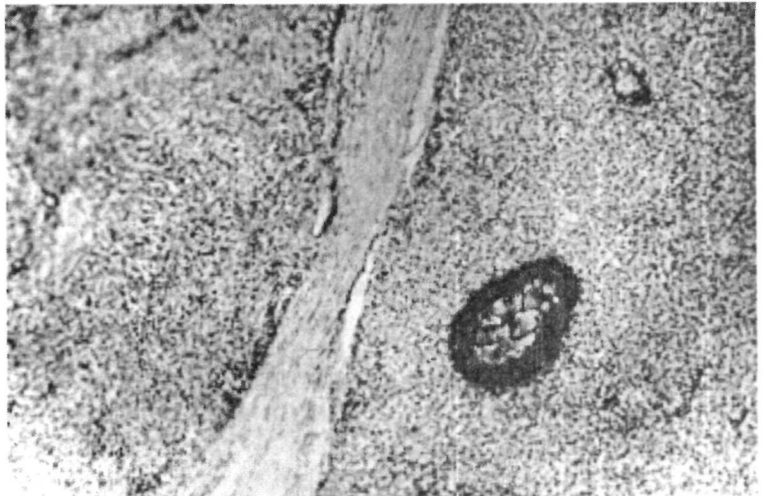


а



б

Рис. 35. Дистрофические и деструктивные изменения в светлоклеточных тимомах с медулярно-клеточной дифференцировкой.  
 а — микрокистозная дегенерация паренхимы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .  
 б — выпадение кристаллов холестерина. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 140$ .  
 в — микрокальцинаты в паренхиме опухоли. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ .



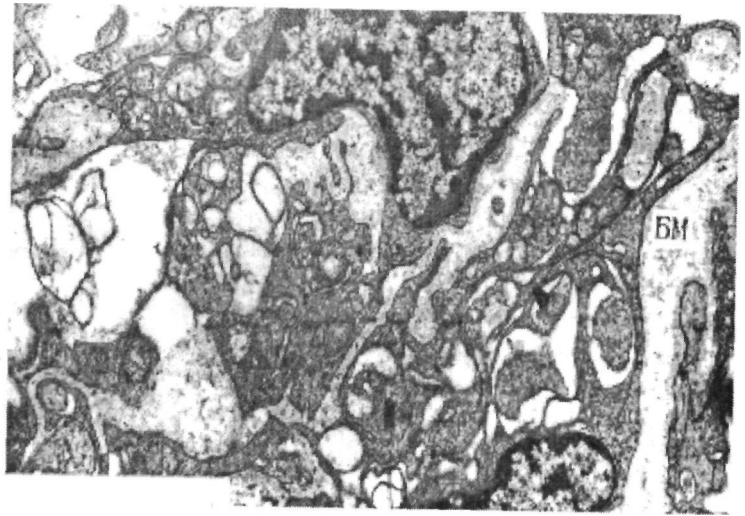
Несмотря на сложность разграничения темных клеток кортикальной и медуллярной зон, при ультраструктурном исследовании можно выделить два варианта темноклеточных тимом. В первом случае опухоли образованы веретенообразными клетками с длинными цитоплазматическими отростками, простирающимися на значительное расстояние и образующими широкопетлистую сеть, содержащую лимфоциты (рис. 36а). Ядра клеток овальной или вытянутой формы с маргинальной конденсацией хроматина. Объем цитоплазмы небольшой, органелл немного: короткие профили ШЭР, митохондрии, небольшие пучки тонофиламентов. Хорошо выражена базальная мембрана. В опухоли много сосудов капиллярного типа. Тела клеток и их отростки образуют вокруг них сплошной эпителиальный слой, повторяя организацию гематотимического барьера (рис. 36б). Этот вариант строения можно отнести к темноклеточной тимоме с кортикально-клеточной дифференцировкой.

Для второго варианта темноклеточных тимом также характерны клетки веретенообразной формы, но с большим объемом цитоплазмы, содержащей развитый гладкий и шероховатый эндоплазматический ретикулум, липидные включения, мелкие осмиофильные вакуоли, митохондрии. Ядра клеток вытянутой формы, с глубокими инвагинациями, количество хроматина вариабельно, нередко обнаруживается гипертрофированное ядрышко. Цитоплазматические отростки небольшой протяженности (рис. 36в), контактируют посредством десмосом. Базальная мембрана непостоянна, лучше выражена в эпителиальных клетках, окружающих сосуды. Ультраструктурная организация таких опухолей более соответствует темноклеточным тимомам с медуллярно-клеточной дифференцировкой.

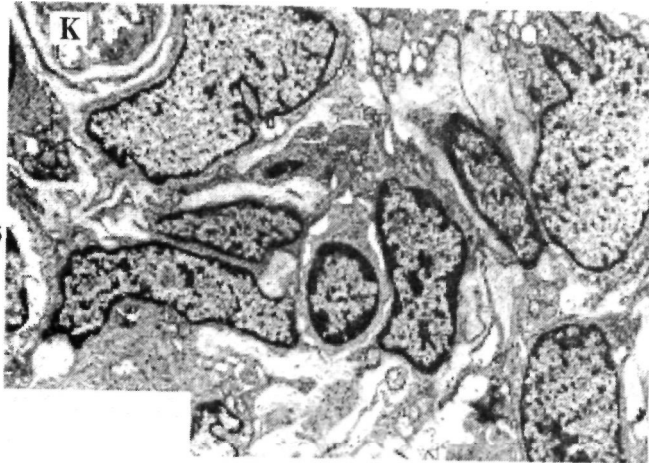
При гистологическом исследовании темноклеточные тимомы состоят из эпителиальных клеток овальной и/или веретенообразной формы, диффузно смешанных с лимфоцитами. Лимфоидная инфильтрация вариабельна — от незначительной до умеренной, преобладают малые лимфоциты. В различных участках опухоли ее строение может быть различным. Как правило, веретенообразная форма клеток лучше выражена в участках с небольшим количеством лимфоцитов. По особенностям гистологического строения можно выделить две разновидности темноклеточных тимом — из мелких клеток и из крупных клеток. Первую можно отнести к темноклеточным тимомам с кортикально-клеточной дифференцировкой, вторую — с медуллярно-клеточной дифференцировкой.

#### 4.2.3.1. Темноклеточные тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой

Темноклеточная тимома с кортикально-клеточной дифференцировкой, или веретенклеточная тимома из мелких клеток, образована небольшими по размеру (в 2—3 раза крупнее малого лимфоцита) мономорфными веретенообразными клетками с овальными или вытянутыми уме-

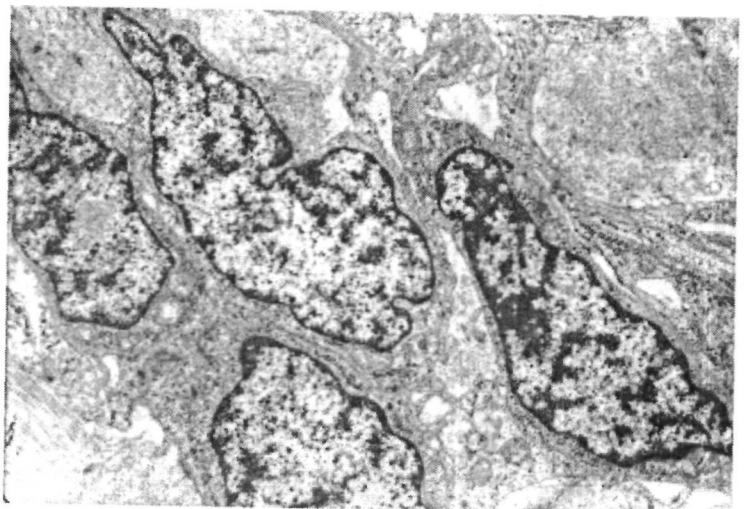


а



б

Рис. 36. Ультраструктура темноклеточных тимом.  
 а — веретенообразные клетки кортикального типа с длинными цитоплазматическими отростками образуют широкопетлистую сеть. БМ — базальная мембрана. Электроннограмма. х9500.  
 б — повторение структуры гематотимического барьера. К — капилляр. Электроннограмма. х9500.  
 в — веретенообразные клетки медуллярного типа с короткими цитоплазматическими отростками. Электроннограмма. х 12000.



в

ренно гиперхромными ядрами (рис. 37а). Цитоплазма скудная, слабоацидофильная, границы клеток неразличимы. Лимфоцитов в опухоли мало, встречаются опухоли практически без лимфоцитов. Опухолевые клетки складываются в идущие в разных направлениях переплетающиеся тяжи и пучки (рис. 37б), расположение которых иногда напоминает рисунок «муара» (рис. 37в), а также образуют железистоподобные или розеткоподобные структуры. Последние могут быть единичными или занимать довольно большой объем опухоли, образовывать очаговые скопления (рис. 38а). Формируются железистоподобные или розеткоподобные структуры радиально расположенными веретенообразными клетками, среди которых встречаются отдельные эпителиальные элементы кубовидной или полигональной формы (рис. 38б). Клетки часто околуют розетки, заполненные ацидофильными неокрашивающимися муцикармином гомогенными массами. По-видимому, эти структуры в опухоли являются редуцированными ВПП, однако сосуды в них не всегда различимы. Описанные структуры являются отличительной особенностью данной разновидности тимом. При их преобладании последняя может иметь сходство с нейрогенной опухолью, карциноидом, метастазом рака щитовидной железы.

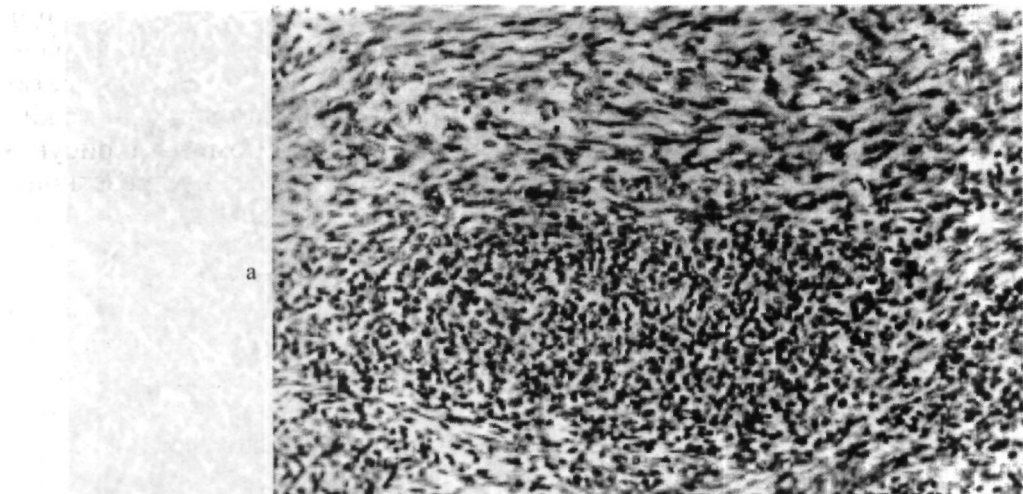
Строма темноклеточных тимом по сравнению со светлоклеточными отличалась менее выраженным гиалинозом соединительнотканых прослоек и узкими ВПП, не содержащими лимфоидные фолликулы.

Иммуногистохимически в 3-х исследованных веретенноклеточных тимомах из мелких клеток эпителиальные клетки практически не экспрессировали HLA-DR антигены и не содержали полипептидов тималина.

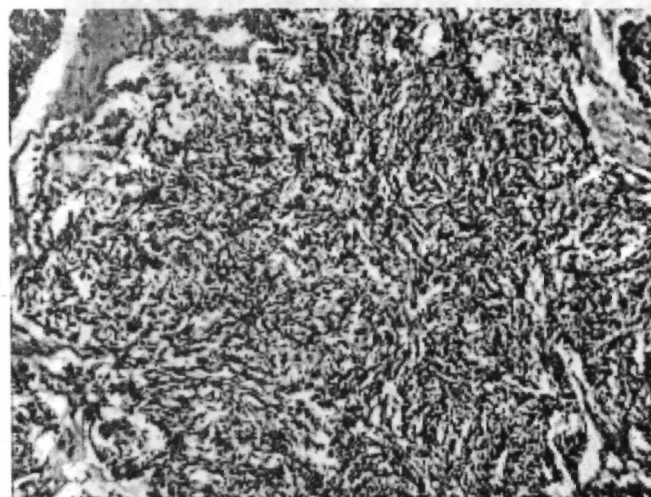
Окружающая опухоль ткань вилочковой железы во всех наблюдениях была атрофирована и не содержала лимфоидные фолликулы в узких ВПП.

#### 4.2.3.2. Темноклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой

Темноклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой, или веретенноклеточные тимомы из крупных клеток, состоят из упорядоченных широких тяжей компактно расположенных веретенообразных клеток (рис. 39). Ядра этих клеток палочковидной формы, с заостренными концами, напоминают ядра фибробластов. Цитоплазма слабоацидофильная, степень выраженности ее различная, границы нечетко контурированы. Фибробластоподобные клетки формируют пучки, идущие в поперечном и продольном направлении, могут складываться в рисунок «муара». В отдельных полях зрения опухолевые клетки группируются вокруг сосудов, образуя муфтообразные структуры. То, что крупные веретенообразные клетки образуют гистологические структуры, свойственные мезенхимальным новообразованиям, затрудняет верификацию гистологического диагноза. Веретенноклеточная тимома из крупных клеток в различных участках может напоминать

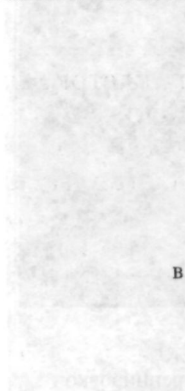


а

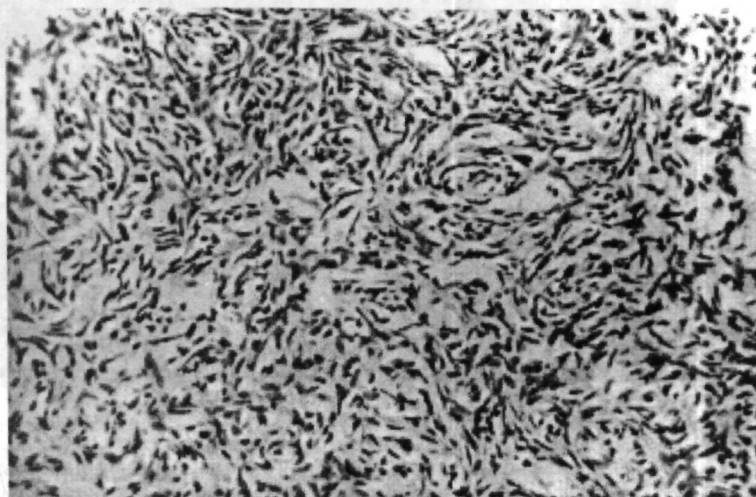


б

Рис. 37. Темноклеточная тимома с кортикально-клеточной дифференцировкой.  
 а — мелкие веретенообразные клетки с вытянутыми умеренно гиперхромными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином. x120.  
 б — переплетающиеся пучки веретенообразных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. x110.  
 в — участки опухоли, строение которых напоминает рисунок «муара». Окраска гематоксилином и эозином. x120.



в



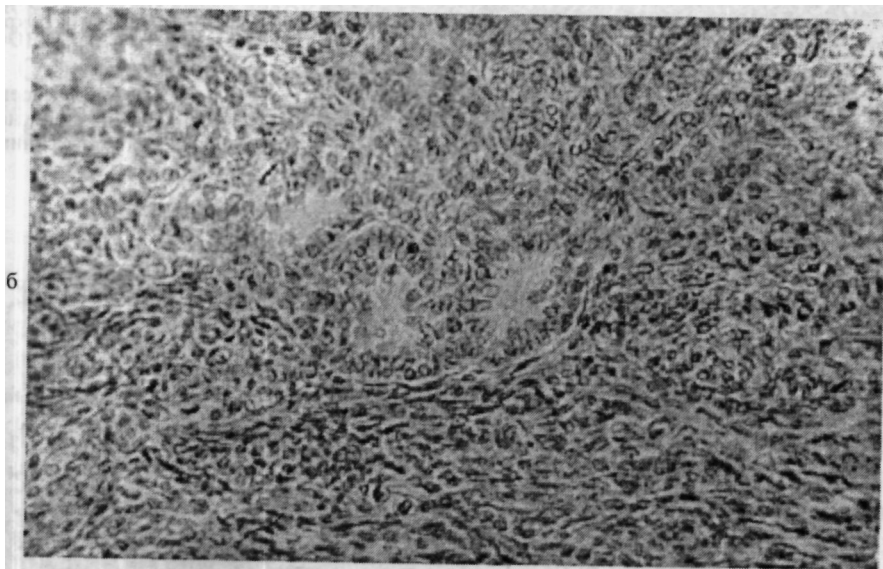
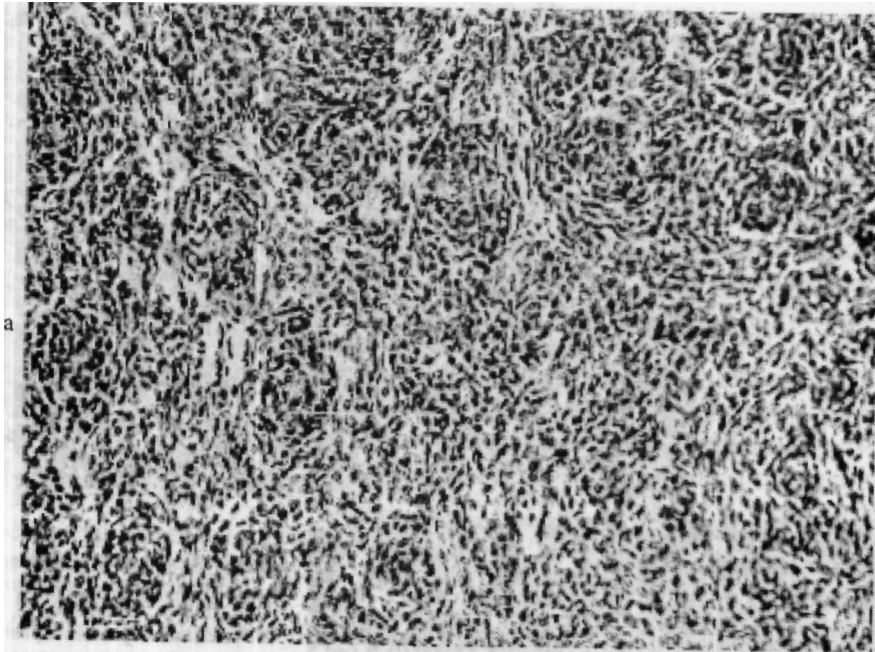


Рис. 38. Темноклеточная тимома с кортикально-клеточной дифференцировкой (продолжение).

а — розеткоподобные структуры в опухоли.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

б — эпителиальные клетки кубовидной формы, формирующие железистоподобные структуры. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 180$ .

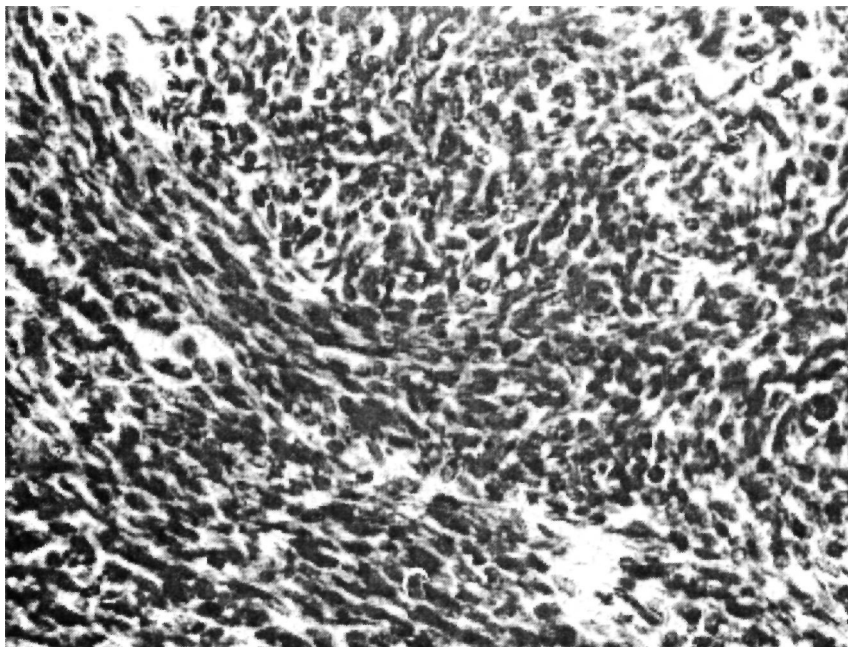


Рис. 39. Темиоклеточная тимома с медулярно-клеточной дифференцировкой: широкие тяжи веретенообразных клеток с палочковидными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 60$ .

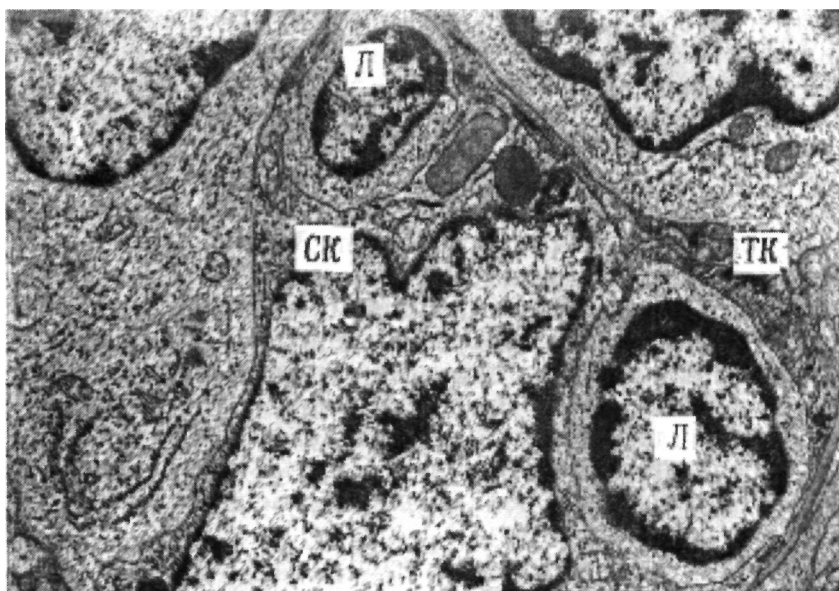


Рис. 40. Ультраструктура смешанноклеточной тимомы: темные веретенообразные клетки (ТК) с длинными цитоплазматическими отростками, окружающими лимфоциты (Л), и крупные светлые эпителиальные клетки (СК). Электроннограмма.  $\times 12000$ .

ангиоперицитому, лейомиому, фиброзную гистиоцитому. Дифференциальный диагноз облегчается в тех случаях, когда, наряду с веретенообразными клетками, обнаруживаются солидные скопления полигональных клеток со слегка просветленной цитоплазмой и округлым пузырьковидным ядром. Эти клетки имеют отчетливое сходство с эпителиальными клеточными элементами других разновидностей тимом с медулярно-клеточной дифференцировкой. Особенно важно обнаружение переходных форм между веретенообразными и полигональными клетками. В некоторых участках веретенообразные клетки могут формировать концентрические слоистые структуры, напоминающие тельца Гассалья, но кератиновые массы в них отсутствуют.

Лимфоциты в опухоли встречаются лишь в виде небольших скоплений. Прослойки фиброзной стромы, разделяющей опухоль на дольки, в тимомах этого типа, отчетливо не выражены. Периваскулярные пространства расширены, могут содержать макрофаги и лейкоциты. Очаговые скопления ксантомных макрофагов можно обнаружить и в паренхиме опухоли.

В дифференциальной диагностике веретенноклеточных тимом с другими новообразованиями средостения решающая роль принадлежит электронномикроскопическому исследованию. Отличить веретенноклеточные тимомы от мезенхимальных новообразований можно и с помощью метода импрегнации серебром по Футу. Аргирофильные волокна в веретенноклеточной тимоме, как и в других ее видах, выявляются только по ходу фиброзных перегородок и вокруг сосудов. В самой паренхиме опухоли аргирофильные волокна единичные и беспорядочно разбросаны среди эпителиальных клеток. В противоположность этому в фибросаркоме отмечается обильная равномерная сеть аргирофильных и коллагеновых волокон. Лейомиома имеет более нежный, ажурный, аргирофильный каркас за счет того, что аргирофильные волокна, наподобие футляра оплетают каждую клетку.

#### **4.2.4. Смешанноклеточные тимомы**

Смешанноклеточные тимомы составили 39,1% всех исследованных тимом. Макроскопически они не отличались от светлоклеточных. Мультицентрическими были 27,4%, инвазивными — 50,3% таких опухолей.

Диагноз смешанноклеточной тимомы ставится при наличии в опухоли в разных сочетаниях двух типов эпителиальных клеток — светлых и темных (рис. 40). Темные клетки веретенообразные, небольшие по размеру, с отростчатой цитоплазмой, образуют своеобразную сеть, в ячейках которой располагаются лимфоциты. Светлые клетки более крупные с короткими отростками или полигональные, имеют тенденцию к образованию комплексов и пластов.

Эта группа тимом, по-видимому, неоднородна. Встречаются отдельные опухоли с участками органоидной дифференцировки: по периферии дольки располагаются преимущественно светлые эпителиальные клетки с большим количеством лимфоцитов, имитирующие кору, а в центре — в основном темные эпителиальные клетки с меньшим коли-

чеством лимфоцитов, что напоминает мозговое вещество долики вилочковой железы, но без тимических телец (рис. 41). Такие опухоли, как правило, не инвазивны.

В большинстве смешанноклеточных опухолей эпителиальные клетки образуют беспорядочную сеть. Количество лимфоцитов в этой разновидности тимом, как правило, большое или умеренное.

В смешанноклеточных тимомах с умеренным количеством лимфоцитов лимфоциты диффузно перемешаны с хорошо различимыми скоплениями эпителиальных клеток, как правило, не образующих заметных пластов (рис. 42). Лимфоциты и эпителиальные клетки распределены в опухолевой паренхиме более или менее равномерно, хотя, особенно при отчетливом дольчатом строении опухоли, встречаются долики, содержащие большое количество лимфоцитов, и долики, представленные почти исключительно светлыми эпителиальными клетками, сходные со светлоклеточными тимомами с медулярно-клеточной дифференцировкой. Обнаружение таких долек на периферии опухоли, особенно в сочетании с инвазией капсулы является плохим прогностическим признаком и указывает на большую вероятность рецидива.

Мелкие веретенообразные темные клетки в таких тимомах расположены беспорядочно среди лимфоцитов, но могут также группироваться в небольшие тяжи.

Периваскулярные пространства расширены. Светлые округлые эпителиальные клетки формируют вокруг них сплошной слой, отграничивая периваскулярное пространство от паренхимы опухоли. Этот гистологический признак является весьма характерным и отличает данную опухоль от злокачественной лимфомы в тех случаях, когда определить эпителиальную природу клеток на светооптическом уровне в других участках затруднительно.

Наиболее часто встречающимся вариантом смешанноклеточной тимомы является преимущественно лимфоидная тимома по терминологии некоторых авторов (Саркисов Д.С., 1982; Lattes R., 1962; Rosai J., Levine G., 1976; Besznyak I. et al., 1984). Опухоль содержит большое количество лимфоцитов, среди которых рассеяны то одиночные, то небольшими группами более крупные светлые клетки, напоминающие макрофаги. Определить эпителиальную природу этих клеток на светооптическом уровне очень трудно. Несколько лучше эти клетки идентифицируются в цитологических мазках-отпечатках с опухоли или в полутонких срезах (рис. 43а). Их форма и величина подвержена значительным колебаниям. Клетки могут быть овальными, округлыми или полиэдрическими, они обычно в 3—4 раза крупнее малого лимфоцита. Ядра клеток мономорфные, умеренно гиперхромные, чаще с хорошо заметным ядрышком. Цитоплазма обильная, плохо контурирующаяся, слабоацидофильная. В отличие от макрофагов эпителиальные клетки не содержат инородных включений. Эпителиальная природа светлых опухолевых клеток более отчетливо выявляется в тех случаях, когда они лежат не по одиночке, а образуют не-

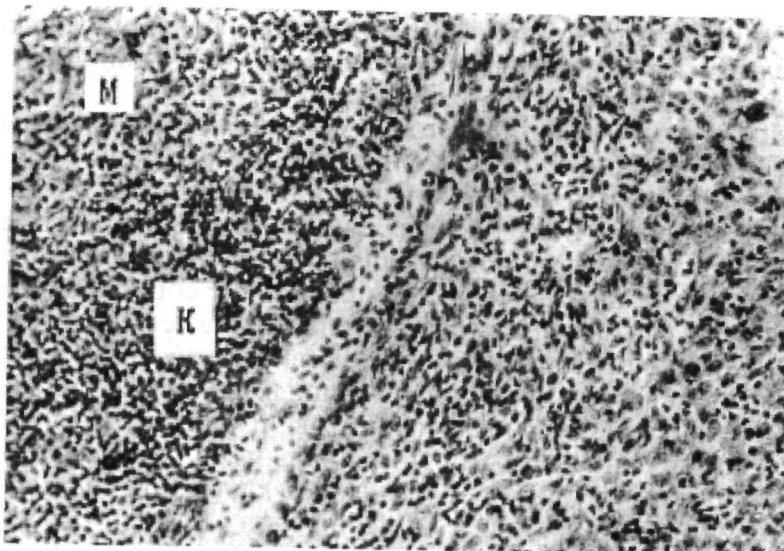


Рис. 41. Органоидная дифференцировка в смешанноклеточной тимоме.  
 К — имитация коры,  
 М — мозгового вещества.  
 Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ .

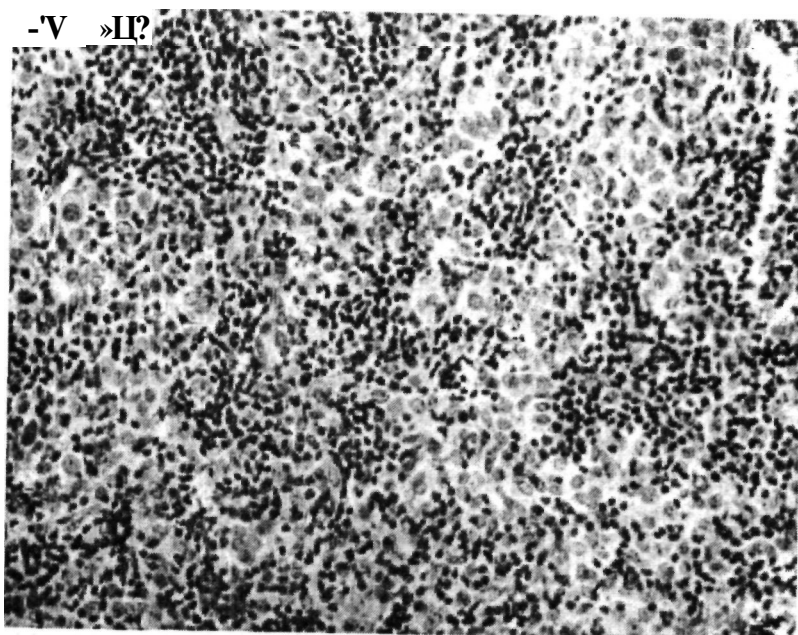


Рис. 42. Смешанноклеточная тимома с умеренным количеством лимфоцитов,  
 равномерное распределение эпителиальных клеток.  
 Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ .

большие группы или гнездные скопления, островки или тяжи. Обнаруживаются подобные структуры преимущественно вблизи фиброзных перегородок или по периферии новообразования.

Темные веретенообразные отростчатые опухолевые клетки рассеяны среди густой лимфоцитарной инфильтрации и при светооптических методах исследования в данной разновидности тимом обычно не выявляются.

Строма и ВПП смешанноклеточных тимом аналогичны описанным для светлоклеточных тимом, в 56% наблюдений в расширенных ВПП были сформированы лимфоидные фолликулы. Окружающая лимфоцитарные тимомы ткань вилочковой железы была атрофирована только в 3,8% наблюдений.

Помимо эпителиальных опухолевых клеток и лимфоцитов в смешанноклеточных тимомах встречаются и разнообразные крупные типичные макрофаги. Много клеток типа ксантомных с обильной светлой пенистой цитоплазмой, заключающей в себе клеточный детрит. Эпителиальные клетки и макрофаги, рассеянные среди лимфоцитов, имитируют картину «звездного неба», являющуюся характерным признаком этого варианта тимомы (рис. 43б). Однако ориентироваться только на этот признак при дифференциальной диагностике не следует, так как картина «звездного неба» весьма характерна и для некоторых вариантов злокачественных лимфом.

Более важным диагностическим признаком смешанноклеточной тимомы являются участки светлоклеточной медулярно-клеточной дифференцировки (рис.43в). При малом увеличении микроскопа они напоминают зародышевые центры фолликулов лимфатического узла: светлые, хорошо контурирующиеся на фоне густой лимфоцитарной инфильтрации округлые участки от 0,5 до 2 см в диаметре. При большем увеличении лимфоциты в этих участках расположены более редко, видны крупные светлые клетки. От зародышевых центров очаги медулярно-клеточной дифференцировки отличаются тем, что в них лимфоциты только зрелые, типа малых или средних, отсутствуют лимфобласты, большие лимфоциты, митотически делящиеся клетки, макрофаги с инородными включениями в цитоплазме, капилляры с гиалинизированными стенками, а также нет «короны» из малых лимфоцитов вокруг светлых центров.

При дифференциальной диагностике этого варианта тимомы с лимфосаркомой следует обращать внимание на характерные для тимом признаки: наличие фиброзных перегородок, расширенные периваскулярные пространства. Инфильтрация капсулы и окружающей медиастинальной клетчатки характерна для поражения вилочковой железы злокачественной лимфомой. При инвазивных тимомах такая инфильтрация только сопутствует инвазии эпителиальных клеток. Сохранившиеся в периферических отделах новообразования тельца Гассалья также чаще встречаются при злокачественных лимфомах. Для дифференциальной диагностики с ретикулосаркомой большое значение имеет импрегнация азотнокислым серебром по Футу: в смешанноклеточных тимомах, как и в других разно-

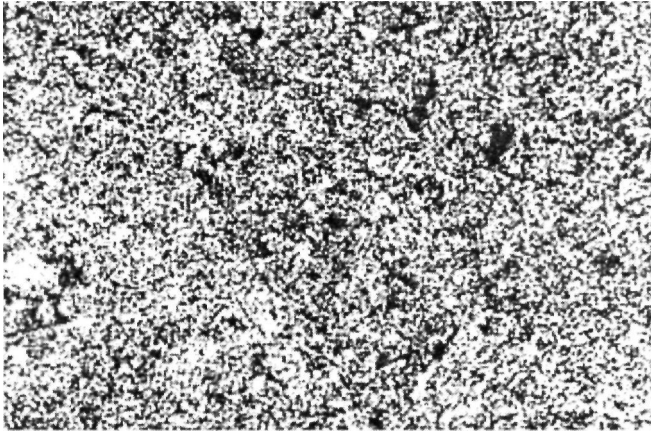
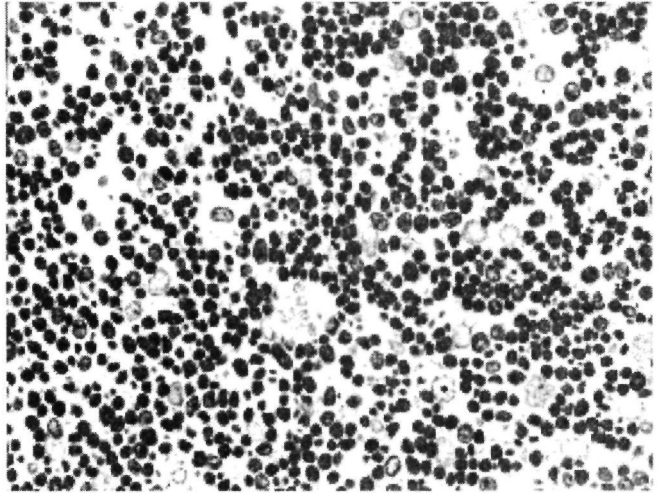
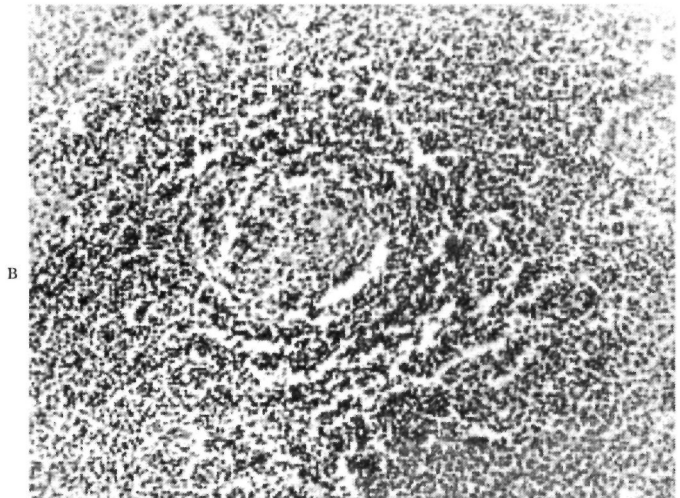


Рис. 43. Смешанноклеточная тимома с большим количеством лимфоцитов.

а — среди лимфоцитов видны крупные эпителиальные клетки. Полутонкий срез. Окраска толиудиновым синим.  $\times 200$ .

б — картина «звездного неба». Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ .

в — очаги медулярно-клеточной дифференцировки в смешанноклеточной тимоме. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ .



видностях тимом, аргирофильные волокна внутри долек единичные, основная масса их располагается по ходу фиброзных прослоек и вокруг сосудов. В ретикулосаркомах аргирофильные волокна оплетают каждую клетку.

Иммуногистохимически смешанноклеточные тимомы отличались широким диапазоном экспрессии антигенов HLA-DR, но во всех опухолях выявлялись полипептиды тималина (I—III балла).

#### 4.2.4.1. Полиморфноклеточные тимомы

Часть смешанноклеточных тимом с умеренным количеством лимфоцитов отличалась выраженным полиморфизмом строения, большую часть опухолевых клеток нельзя было отнести ни к светлым, ни к темным, хотя имелись участки, сходные со светлоклеточными тимомами и участки темноклеточного строения. Все эти опухоли отличались выраженной атипией опухолевых клеток (рис. 44а). ВПП в опухолях с признаками атипии чаще были небольших размеров (рис. 44б), редко содержали лимфоидные фолликулы. В этих же опухолях отмечалось, как правило, низкое содержание тималина. Окружающая опухоль ткань вилочковой железы также была атрофична в большинстве наблюдений. 62% таких опухолей были инвазивными.

#### 4.2.4.2. Гранулематозная тимома

В 4-х случаях тимомы имели особое строение. Эту разновидность смешанноклеточных полиморфноклеточных тимом называют гранулематозной, или гигантоклеточной, тимомой (Саркисов Д.С., 1982; Katz A., Lattes R., 1969). Она отличается нодулярным строением. Дольки окружены широкими гиалинизированными септами. Встречаются очаги некроза, склерозированные участки. Паренхима представлена сетью и переплетающимися тяжами полиморфных клеток с признаками как светлых, так и темных эпителиальных, небольшим количеством лимфоцитов, макрофагов, интердигитирующих клеток. Многие эпителиальные клетки атипичны или дистрофически изменены. Обычно ближе к центру долек располагаются группы двуядерных и трехядерных клеток, либо клетки с полиморфными многолопастными ядрами, причем ядрышки в них не определяются (рис. 45).

Исследование с антисывороткой к полипептидам тималина, показавшее наличие тимических гормонов в части многоядерных полиморфных клеток, позволяет отнести их к эпителиальным. Таким образом, изученные нами гранулематозные тимомы не имеют отношения к лимфоме Ходжкина, к которой, по мнению ряда авторов (Katz A., Lattes R., 1969; Muller-Hermelink H. et al., 1986; Otto H., 1984) их следует относить. Однако, в вилочковой железе возможно также и развитие различных лимфом, в том числе и лимфогранулематоза (Muller-Hermelink H. et al., 1986), что требует дифференцировки с тимомами, особенно гигантоклеточными.

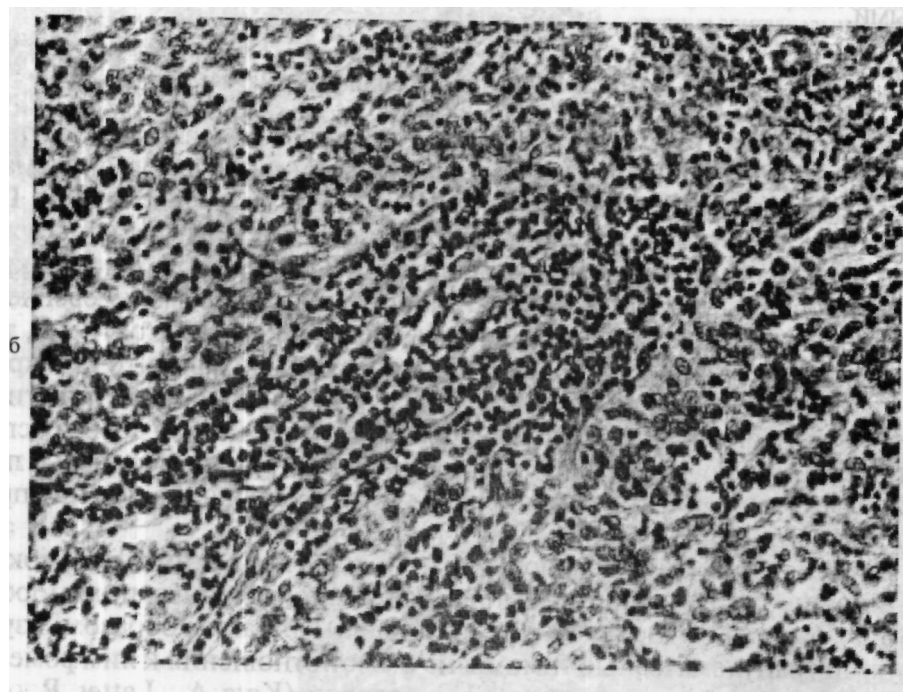
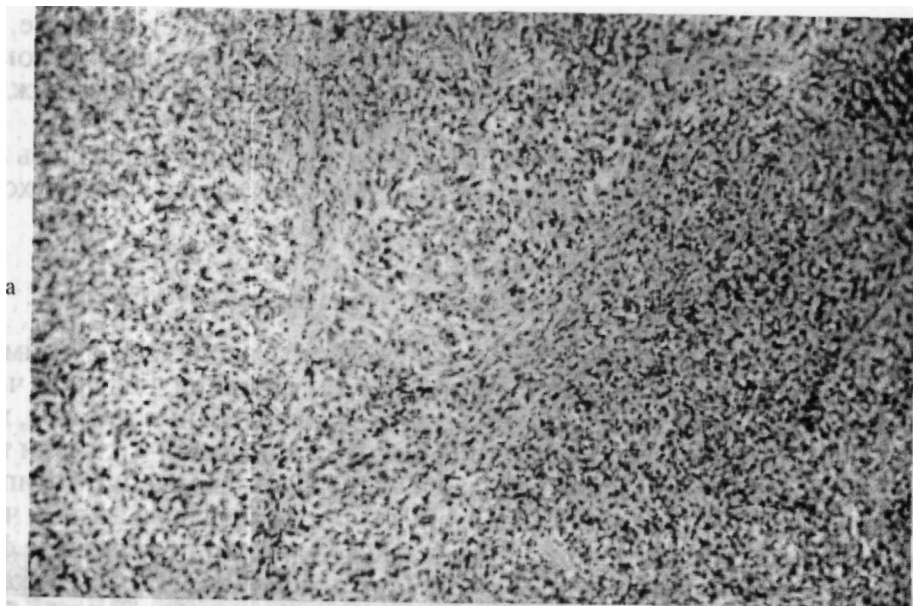


Рис. 44. Полиморфноклеточные тимомы.  
а — полиморфизм и атипия опухолевых клеток.  
Окраска гематоксилином и эозином. x120.  
б — внутриволоковое периваскулярное пространство, содержащее лимфоциты,  
в полиморфноклеточной тимоме.  
Окраска гематоксилином и эозином. x140.

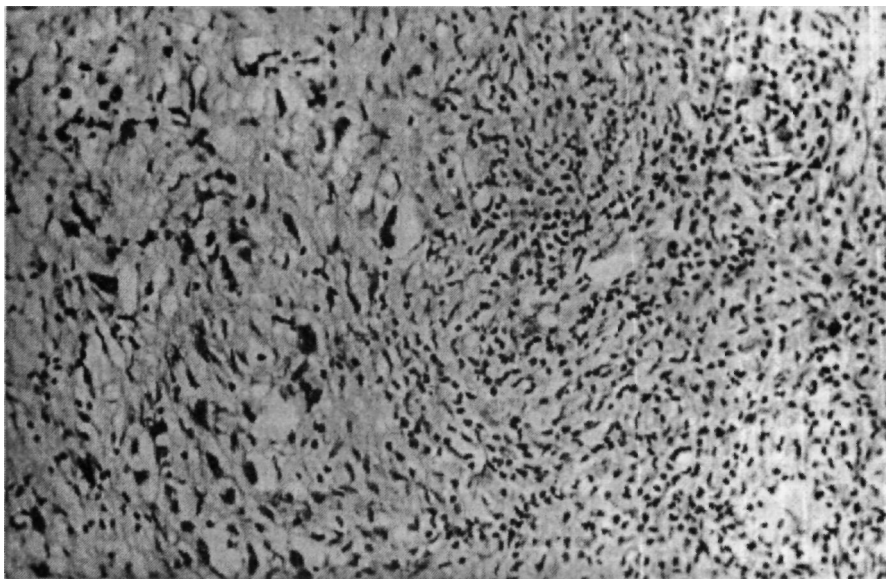


Рис. 45. Гранулематозная тимомы. Атипичные клетки с полиморфными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 20$ .

В заключение повторим, что основываясь на чрезвычайно полиморфных признаках эпителиальных клеток тимом и не имея четких иммуногистохимических критериев, преждевременно говорить о гистогенетических вариантах тимом. Однако, используя предложенную рабочую классификацию тимом, в которой органоспецифические опухоли вилочковой железы делятся на светлоклеточные и темноклеточные с кортикально-клеточной и медуллярно-клеточной дифференцировкой, а также смешанноклеточные тимомы, можно сделать следующие выводы:

использование такой классификации позволяет выявить корреляции с клиническими проявлениями, степенью злокачественности и послеоперационным прогнозом;

97,7% тимом отличаются преобладанием или присутствием опухолевых клеток типа светлых;

светло- и смешанноклеточные опухоли чаще отличаются мультицентрическим ростом (23% и 11,3% соответственно);

смешанноклеточные тимомы с полиморфизмом эпителиальных клеток (полиморфноклеточные тимомы) и светлоклеточные тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой, как правило, прорастают в окружающие органы и дают внутриорганные метастазы, их следует рассекивать как инвазивные, или злокачественные, тимомы;

как потенциально инвазивные и склонные к рецидивированию после оперативного удаления (потенциально злокачественные) следует рассекивать смешанноклеточные тимомы и светлоклеточные тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой, за исключением опухолей с хорошо выраженной органоидной дифференцировкой;

темноклеточные тимомы отличаются доброкачественным течением.

Таким образом, можно проследить тенденцию к росту степени злокачественности: тимомы темноклеточные —> смешанноклеточные с орган оидной дифференцировкой —> светлоклеточные с кортикально-клеточной дифференцировкой (из клеток-«няnek» и другие) —> смешанноклеточные тимомы —> смешанноклеточные тимомы с клеточным полиморфизмом и гранулематозные тимомы —> светлоклеточные тимомы с медулярно-клеточной дифференцировкой. Степень злокачественности мало зависела от наличия атипичии опухолевых клеток и количество лимфоцитов в тимоме.

Выявленная зависимость степени злокачественности тимом от светооптических и ультраструктурных признаков опухолевых эпителиальных клеток, по-видимому, не случайна и может быть объяснена как с позиции двойного (экто-энтодермального), так и унитарного гистогенеза эпителия вилочковой железы. Если верна концепция двойного происхождения этих клеток, то, следовательно, темные эпителиальные клетки в результате опухолевой трансформации становятся внешне сходными в ряде случаев со светлыми и опухоли из них попадают в группы полиморфноклеточных, смешанноклеточных и светлоклеточных, с тенденцией к инвазивному росту и метастазированию. Согласно версии о едином происхождении клеток вилочковой железы, они в этом органе по мере дифференцировки проходят стадии: светлые клетки мозгового вещества —> светлые клетки коры —> темные клетки коры —> темные клетки мозгового вещества —> клетки тимических телец (финальная фаза, клетки с избытком кератина, светооптически сходны со светлыми). Наименее дифференцированными, таким образом являются светло-, полиморфно- и смешанноклеточные тимомы. Эта концепция лучше первой позволяет объяснить высокую частоту смешанноклеточных тимом.

Гормональноактивными являются светло- и смешанноклеточные тимомы, реже — смешанноклеточные тимомы с полиморфизмом опухолевых клеток. Темноклеточные тимомы гормонов не продуцируют. Косвенным признаком гормональной активности может служить состояние сохранившейся ткани вилочковой железы, окружающей опухоль, за исключением тех случаев, когда тимома достигает уже крупных размеров или, благодаря инвазивному росту, вытесняет всю ткань железы. При гормональноактивных тимоммах ткань вилочковой железы гиперплазирована или ее состояние соответствует возрастной норме, а при опухолях, не продуцирующих тимические гормоны, она атрофирована. Это объясняется тем, что избыток тимических гормонов приводит к увеличению числа лимфоцитов, их пролиферативной активности в ткани вилочковой железы, как это продемонстрировано в экспериментах с введением экзогенных тимических гормонов (Ковальская Н.И. и соавт., 1984; Линднер Д.П. и соавт., 1985). Синдром генерализованной миастении сопровождается светло- и смешанноклеточные тимомы. Как правило, эти опухоли гормональноактивны, для них характерно ослабление экспрессии HLA-DR антигенов эпителиальными опухолевыми клетками, частое присутствие в опухоли лимфобластов, а также лимфоидные фолликулы в расширенных ВПП (1/3 случаев).

Прогноз после операции тимомэктомии достоверно лучше при темноклеточных тимомах, хуже — при светлоклеточных, что связано с более высокой злокачественностью последних. В плане хирургического лечения генерализованной миастении эффект операции лучше при гормонально-активных тимомах и хуже при тимомах, не продуцирующих гормоны, и прочих опухолях вилочковой железы.

### 4.3. РАК ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В группу раков вилочковой железы входят опухоли из эпителиальных клеток, потерявшие признаки органоспецифичности. Все эти новообразования характеризуются обычными признаками злокачественности: выраженной анаплазией клеток, их полиморфизмом, большим количеством митозов. За небольшим исключением, они отличаются быстрым ростом, прорастают в окружающие органы, дают имплантаты по плевре и перикарду, метастазируют.

В вилочковой железе встречаются различные варианты плоскоклеточного рака, аденокарциномы, недифференцированного рака и др. (Snover D. et al., 1982; Wick M. et al., 1982; Wolfe J. et al., 1983; Marino M., Muller-Hermellink H., 1985; Swinborne-Sheldarke K. et al., 1985; Muller-Hermelink H. et al., 1986; Noriyama S. et al., 1989; Wick M., Rosai J., 1990). Hofmann W. et al.(1985) предложили выделять следующие разновидности раков вилочковой железы:

- плоскоклеточный рак,
- веретенноклеточный рак,
- недифференцированный (анапластический) рак,
- лимфоэпителиальный рак,
- светлоклеточный рак,
- мукоэпидермоидный рак.

Наиболее часто встречающейся разновидностью рака вилочковой железы является плоскоклеточный рак. При ультраструктурном исследовании плоскоклеточная дифференцировка (наличие тонофиламентов в цитоплазме клеток, десмосомальные контакты, наличие базальной мембраны) обнаруживается во всех типах клеток неизменной вилочковой железы. Наиболее сильно она выражена в эпителиальных клетках, окружающих и формирующих тельца Гассала.

Как и в других органах, следует различать высоко, умеренно и малодифференцированные варианты плоскоклеточного рака вилочковой железы. Высоко дифференцированный плоскоклеточный рак этого органа некоторыми авторами обозначается как «эпидермоидная тимома» и выделяется из группы раков вилочковой железы. Основанием для такого выделения является некоторое отличие клинического течения: имеются наблюдения длительного (до нескольких лет) существования эпидермоидной тимомы в виде солитарного узла с незначительными темпами роста. На наш взгляд, учитывая наличие выраженных гистологи-

ческих признаков злокачественности и возможность прорастания в прилежащие органы, это выделение не оправдано с клинической точки зрения и вносит путаницу в терминологию опухолей вил очковой железы.

При гистологическом исследовании высоко дифференцированный плоскоклеточный рак вилочковой железы состоит из различной величины комплексов крупных клеток, образующих типичные плоскоэпителиальные пласты (рис. 46а). Клетки полигональные, типа шиповатых, с хорошо различимыми признаками ороговения. Ядра клеток полиморфные, различные по величине и окраске, с четкой ядерной мембраной и гипертрофированными ядрышками. Митотические фигуры обычно легко обнаруживаются. Цитоплазма хорошо выражена, разной степени ацидофилии, с четкими границами и межклеточными мостиками. В пластах встречаются дискератические, паракератические клетки, иногда спирально расположенные и формирующие раковые «луковицы», роговые «жемчужины» и «завитки», нередко напоминающие тельца Гассалья. В толще клеточных пластов могут образовываться кистозные образования, иногда с наличием внутренней выстилки из уплощенных клеток. Просвет таких кист заполнен лейкоцитами, эритроцитами, ксантомными макрофагами с обильной пенистой цитоплазмой.

Основные критерии высоко дифференцированного плоскоклеточного рака — это сохранение вертикальной анизоморфности, наличие четких межклеточных мостиков и ороговения в опухолевых клетках. Эти признаки едва заметны в мало дифференцированных плоскоклеточных раках. Умеренно дифференцированные опухоли занимают промежуточное положение между высоко и мало дифференцированными плоскоклеточными раками.

В отдельных случаях высоко дифференцированный плоскоклеточный рак может иметь сходство с так называемыми базально-клеточными опухолями. Особенностью этой разновидности плоскоклеточного рака является медленно прогрессирующее течение. Опухоль состоит из пластов, клетки которых, в особенности периферические, имитируют базальные клетки эпидермиса, однако в отдельных участках наблюдаются типичные зоны ороговения.

Другим вариантом плоскоклеточного рака является веретенклеточный рак, характеризующийся бифазностью строения: одним из его компонентов является типичный плоскоклеточный рак, второй — состоит из клеток веретенообразной формы. В опухоли нередко можно обнаружить и переходы от плоскоклеточных структур к веретенклеточным. Сложности возникают в тех случаях, когда явно плоскоклеточный компонент совсем не выражен, а веретенклеточный отличается клеточным полиморфизмом с большим количеством атипических митозов. Такие опухоли необходимо дифференцировать с различными видами сарком.

Недифференцированные раки образованы опухолевыми клетками с овальными или округлыми пузырьковидными ядрами и четкими ядрышками. Границы клеток не определяются, элементы опухоли располагаются в виде синцития и не образуют мостовидных структур. В опу-

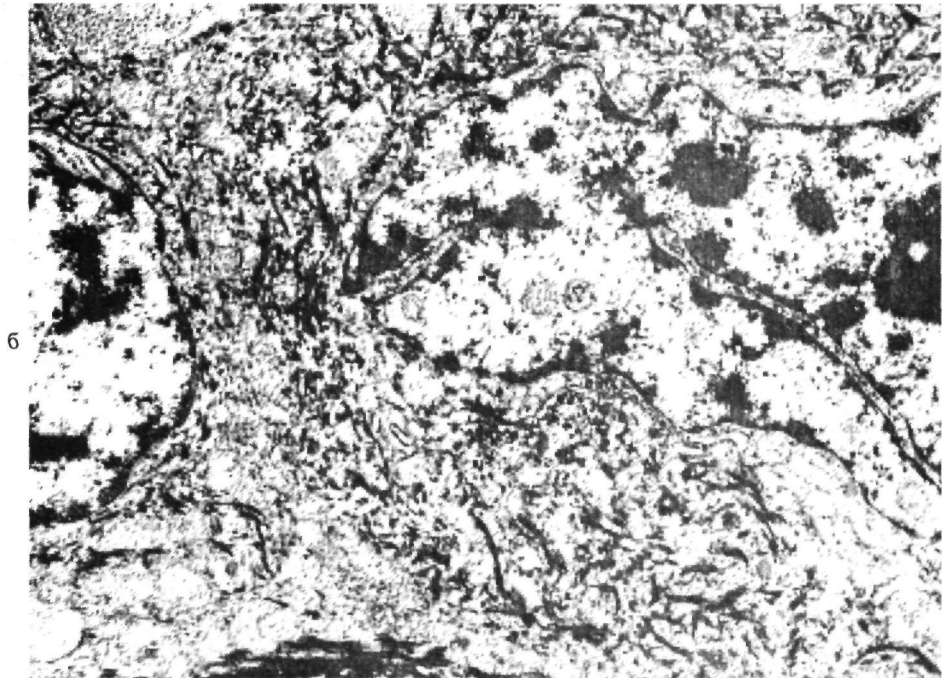
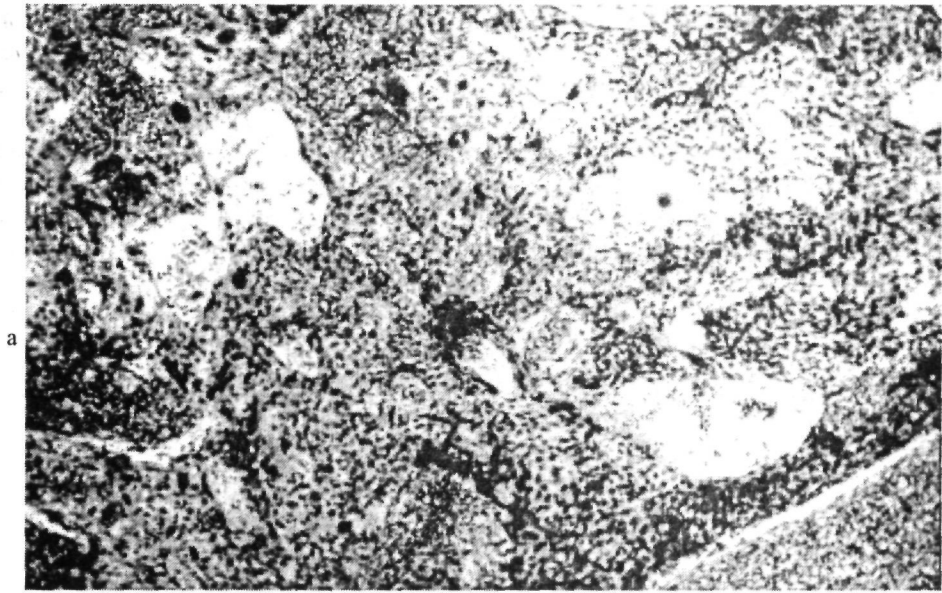


Рис. 46. Рак вилочковой железы.  
а — типичные плоскоэпителиальные пласты с наличием раковых «луковиц» и роговых «жемчужин». Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 180$ .  
б — атипичные клетки с большим количеством тонофиламентов в цитоплазме. Электроннограмма.  $\times 15000$ .

\_\_\_\_, в шилло встретить и веретеновидные клетки, некоторые с гиперхромными ядрами. Элементы опухоли образуют скопления неправильной формы или тяжи в богатой лимфоцитами строме. При электронномикроскопическом исследовании в опухолевых клетках, как правило, обнаруживаются признаки плоскоэпителиальной дифференцировки (рис. 466).

Лимфоэпителиальный рак — это неороговевающий или недифференцированный рак, в строме которого много лимфоцитов, не являющихся опухолевыми. Лимфоциты могут маскировать эпителиальный компонент опухоли. В некоторых случаях новообразование приобретает сходство со злокачественной лимфомой.

Светлоклеточный рак — это редкий вариант недифференцированного рака, образованными крупными светлыми клетками с оптически пустой или пенистой цитоплазмой. Клетки не имеют ни плоскоэпителиальной, ни железистой дифференцировки.

Для мукоэпидермоидных раков характерно разрастание комплексов мелких клеток (типа базальных) и крупных светлых клеток с оптически пустой цитоплазмой (типа шиповидных). Могут быть и низкодифференцированные участки со слабо выраженной вертикальной анизоморфностью. Ороговение, как правило, не наблюдается. Третьим обязательным компонентом мукоэпидермоидного рака является наличие в толще эпидермальных пластов мукоцитов — клеток, дающих положительную реакцию при окраске на слизь (муцикармином, ШИФ-реактивом). Поскольку слизьпродуцирующие клетки в неизменной вилочковой железе отсутствуют, наличие первичного мукоэпидермоидного рака вилочковой железы является спорным. Более вероятным является прорастание этой опухоли из трахеи или главных бронхов. Во всех случаях при наличии в опухоли двух компонентов (светлого и темного) необходимо проводить окраску на слизь.

Строма плоскоклеточных раков, как правило, хорошо развита. Пласты опухолевых клеток окружены различной ширины прослойками, образованными либо рыхловолокнистой соединительной тканью, инфильтрированной различного типа лейкоцитами, либо гиалинизированной фиброзной тканью. Как и различные виды тимом, раки вилочковой железы содержат морфологически зрелые лимфоциты, количество которых может быть от незначительного до выраженного. Чаще они образуют очаговые скопления в соединительнотканых прослойках.

Важным диагностическим моментом для отличия первичного рака вилочковой железы от метастазов плоскоклеточного рака другой локализации в лимфатические узлы средостения является доказательство тесной связи новообразования с тканью железы. В редких случаях в серийных срезах можно обнаружить и прямую связь опухолевых клеток с атипичным тельцем Гассалья.

## ГЛАВА 5

### ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В области вилочковой железы может возникать большая группа новообразований, макроскопически сходных с тимомами, но гистогенетически не связанных с паренхимой этого органа. Такими новообразованиями прежде всего являются карциноидные опухоли, злокачественные лимфомы, семинома, гемангиоперицитомы и некоторые другие.

Отличить тимомы от этих опухолей на светооптическом уровне в ряде случаев чрезвычайно сложно. Однако лечебная тактика при тимомах и других новообразованиях переднего средостения различна, в связи с чем вопросы дифференциальной диагностики приобретают принципиальное значение. В решении этой проблемы большое значение играют электронная микроскопия и другие современные методы морфологической диагностики, в частности, иммуноморфология.

#### 5Л. КАРЦИНОИДЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Карциноиды вилочковой железы известны давно. Раньше эти опухоли обозначались как «тимомы карциноидного типа» и только в 1972 г. J. Rosai и E. Niga исключили это новообразование из группы тимом на основании обнаружения в клетках нейросекреторных гранул, подчеркнув полную аналогию с карциноидами других локализаций.

В настоящее время на основании гистохимических, электронно-микроскопических и иммуноморфологических данных показана гистогенетическая связь карциноидов вилочковой железы с особой популяцией клеток, располагающихся во всех зонах долек вилочковой железы. Особенно много их в медуллярной зоне. Эти клетки содержат аргирофильные гранулы и относятся к диффузной эндокринной системе (APUD системе), они принимают участие в регуляции деятельности различных структур вилочковой железы и ее взаимодействия с другими органами и системами, а также, по некоторым данным, могут принимать участие в процессах дифференцировки Т-лимфоцитов.

Развитие карциноидов вилочковой железы обычно не сопровождается гиперпродукцией серотонина и гистамина. Однако известны сообщения, в которых речь идет о карциноидах вилочковой железы, сочетающихся с синдромом Иценко-Кушинга. По данным G. Levine, J. Rosai (1978) этот синдром встречается не так уж редко (в 17 из 58 наблюдений). В настоящее время считается, что в 25—30% случаев при карциноидах вилочковой железы обнаруживаются различные эндокринные нарушения (Черемных А.А., 1976), описан ряд случаев сочетания карциноида вилочковой железы с множественными эндокринными нару-

шениями других локализаций: гиперпаратиреозом, синдромами Золлин-гера-Элиссона и Кушинга, медуллярным раком щитовидной железы.

На материале J.Rosai, G.Levine (1976) среди больных с карциноидами вилочковой железы отмечено преобладание лиц мужского пола. Анализ литературы позволяет прийти к мнению, что для этой локализации карциноида преобладание мужчин является характерным, количество мужчин среди больных составляет примерно 95%. Возраст больных колеблется от 20 до 84 лет, но чаще это заболевание наблюдается у лиц молодого возраста. Продолжительность заболевания от момента выявления опухоли до операции может достигать 4—9 лет.

Клиническая симптоматика карциноида вилочковой железы неспецифична, за исключением тех наблюдений, которые сопровождаются эндокринопатиями, и обусловлена сдавлением окружающих органов. Нередко опухоль обнаруживается случайно при рентгенологическом исследовании. Важно подчеркнуть, что у больных с карциноидами вилочковой железы отсутствуют характерные для тимом сопутствующие синдромы в виде аутоиммунных заболеваний, таких как генерализованная миастения и других.

Дооперационная диагностика карциноида вилочковой железы представляет значительные трудности. Клиницисты в большинстве наблюдений ограничиваются диагнозом «опухоль средостения» или «тимом». Определенное значение может играть трансторакальная пункция вилочковой железы с последующим цитологическим исследованием полученного материала. Цитологические критерии дифференциальной диагностики карциноидных опухолей изучены достаточно полно.

Однако окончательная диагностика возможна только при гистологическом исследовании операционного материала, а в некоторых случаях — после применения дополнительных морфологических исследований, таких как гистохимия, электронная микроскопия.

Карциноид вилочковой железы является медленно растущим злокачественным новообразованием. Складывается впечатление, что это заболевание протекает менее благоприятно, чем тимомы. Так, по материалам J.Rosai et al. (1972), среди 19 карциноидов в 7 случаях опухоли были инкапсулированными и в 3 из них отмечены гематогенные метастазы. Основным прогностическим критерием является наличие или отсутствие инфильтративного роста. Особенно неблагоприятен прогноз при комбинации карциноида вилочковой железы с новообразованиями других эндокринных органов (гипофиза, паращитовидных желез, поджелудочной железы, надпочечников).

Интерес представляют данные, приведенные в работе G.Levine, J.Rosai (1978). Авторы подчеркивают, что неблагоприятный прогноз отмечен в группе больных, у которых наблюдается синдром Кушинга: у 40% этих больных отмечено метастазирование. У больных без этого синдрома метастазы выявлены в 30%, тогда как тимомы, согласно данным литературы, метастазируют значительно реже (около 8%).

Учитывая неблагоприятный прогноз при карциноидах вилочковой железы в настоящее время рекомендуется проводить в послеопераци-

онном периоде лучевую терапию, особенно если опухоль обладает инвазивным ростом. Тотальное удаление опухоли в сочетании с лучевой и химиотерапией по данным Grinquette et al. (1979) приводило в 57,1% случаев к полному выздоровлению.

Размеры и вес опухоли могут варьировать в широких пределах, однако чаще встречаются новообразования диаметром 4–6 см. В большинстве случаев карциноид имеет вид инкапсулированного узла округлой или овальной формы, нередко плотно спаянного с окружающими тканями. Поверхность узла чаще гладкая, но иногда может иметь бугристый вид, однако на разрезах дольчатость строения, столь свойственная тимомам, отчетливо не выделяется. Характерной чертой является наличие мелких очагов некроза и кровоизлияний, которые, как правило, отсутствуют в инкапсулированных тимомах.

Гистологически опухоль состоит из мономорфных округлых, овальных или слегка полиэдрических клеток, которые по размерам меньше опухолевых элементов в светлоклеточных тимомах. Опухолевые клетки имеют округлые округлые гиперхромные ядра, содержащие 1–2 ядрышка. Ядра располагаются в центре клетки и окружены эозинофильной, иногда мелкозернистой, плохо контурированной цитоплазмой. Фигуры атипических митозов не характерны для карциноидов вилочковой железы, хотя в опухолях, обладающих инфильтративным ростом, они могут быть довольно многочисленными.

Разнообразие гистологической картины карциноидов вилочковой железы связано с разнообразием группировок опухолевых клеток. В одной и той же опухоли можно встретить солидно-альвеолярные (рис. 47а), крибозные (рис. 47б), лентовидные (рис. 47в) и трабекулярные структуры. Типичной чертой карциноида является формирование розеток (рис. 48а), в просвете которых можно обнаружить рыхлые эозинофильные массы, не окрашивающиеся муцикармином. Все эти структуры, как известно, обнаруживаются и в карциноидах других локализаций. Опухолевые структуры окружены соединительнотканнми прослойками, содержащими большое количество сосудов синусоидного типа. Фиброзные прослойки разделяют опухоль на дольки различной величины (рис. 48б). Лимфоциты в карциноидах вилочковой железы отсутствуют.

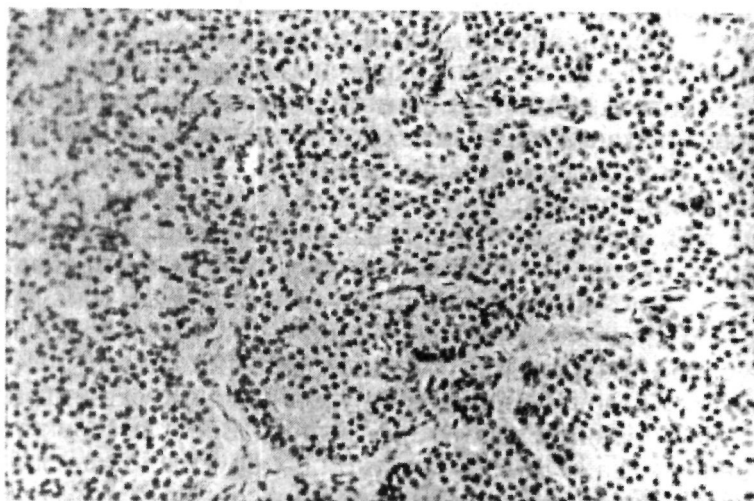
Иногда в опухолях находят участки, состоящие из веретенообразных клеток с вытянутыми ядрами (рис. 48в). Встречаются и карциноиды, практически полностью образованные веретенообразными клетками. Веретенообразные клетки располагаются также в участках опухоли, богатых розеткообразными структурами, по соседству с последними. Такое сочетание весьма характерно для карциноидов вилочковой железы. Однако в целом веретенообразный карциноид очень трудно отличить от темноклеточной тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой.

Для дифференциальной диагностики карциноида вилочковой железы и тимомы следует применять окраску азотнокислым серебром по методу Гримелиуса, при которой в цитоплазме клеток карциноида выявляют-

а



б



в

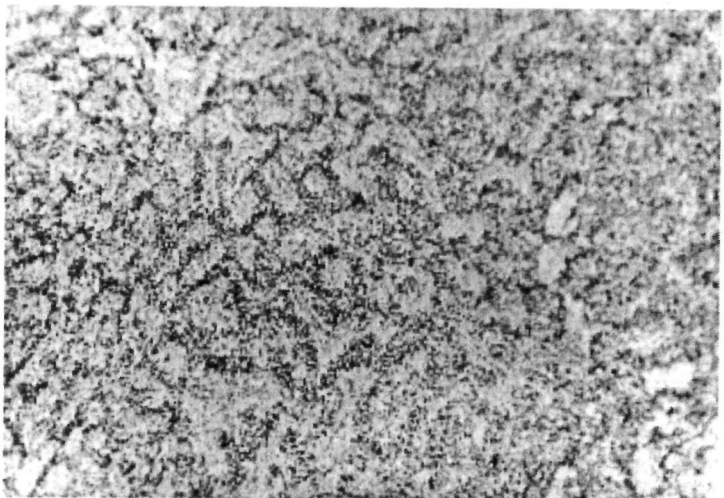
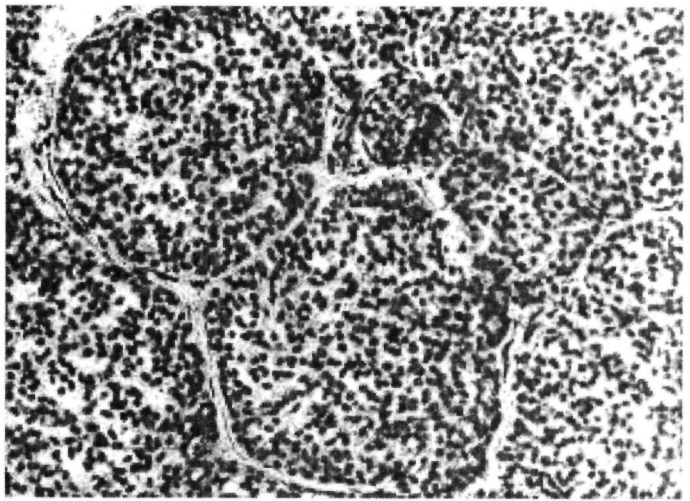


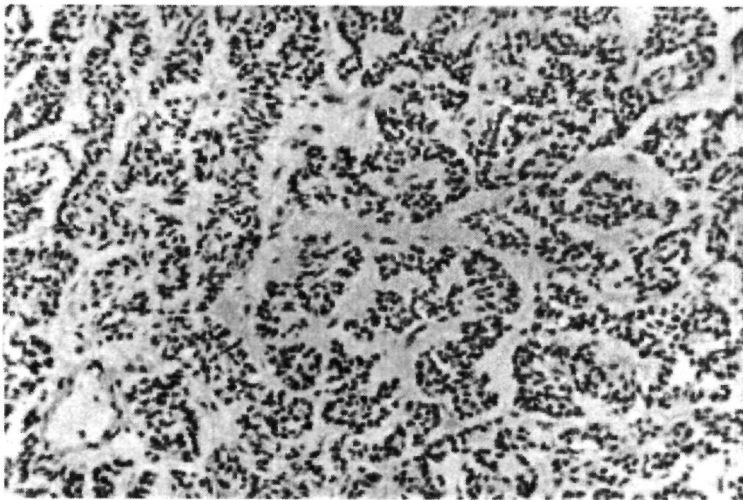
Рис. 47. Карциноиды  
вилочковой железы.  
а — карциноидная  
опухоль солидно-  
альвелярного строения.

Окраска  
гематоксилином  
и эозином. х120.  
б — крибровые  
структуры в опухоли.

Окраска  
гематоксилином  
и эозином. х160.  
в — участок опухоли  
с лентовидными  
структурами. Окраска  
гематоксилином  
и эозином. х140.

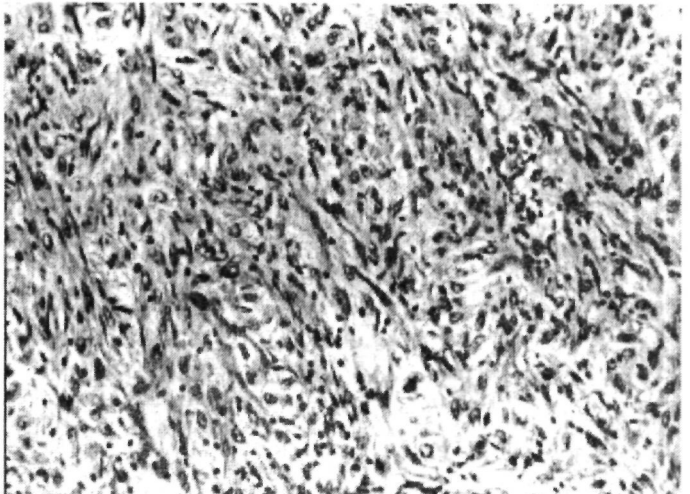


а



б

Рис. 48. Карциноиды  
вилочковой железы  
(продолжение).  
а — формирование  
розеток  
в карциноидной  
опухоли. Окраска  
гематоксилином  
и эозином. х140.  
б — фиброзные  
прослойки,  
разделяющие опухоль  
на дольки. Окраска  
гематоксилином  
и эозином. х140.  
в — веретенообразный  
карциноид.  
Окраска  
гематоксилином  
и эозином. х140.



в

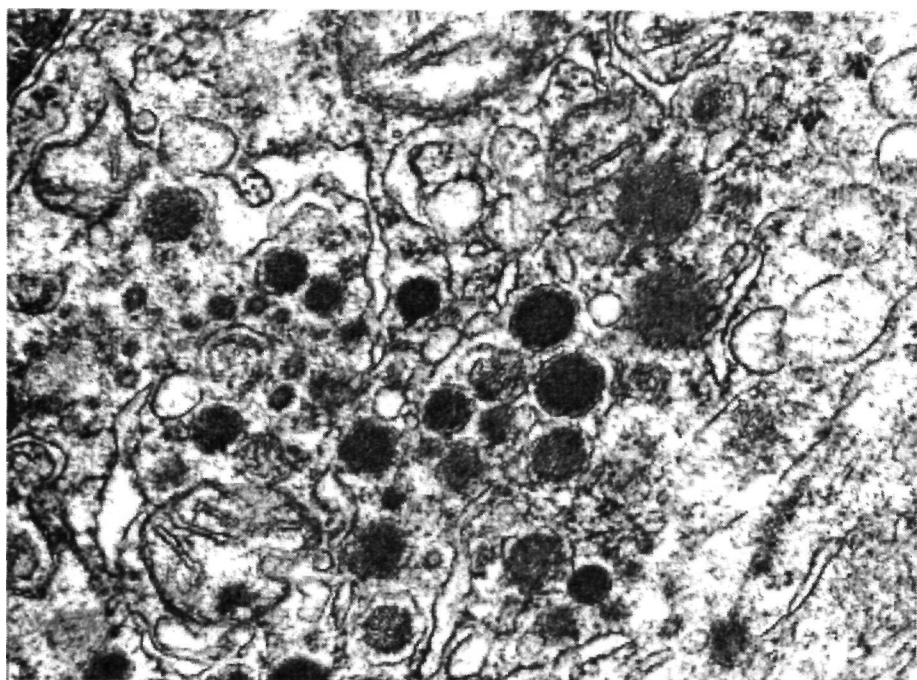
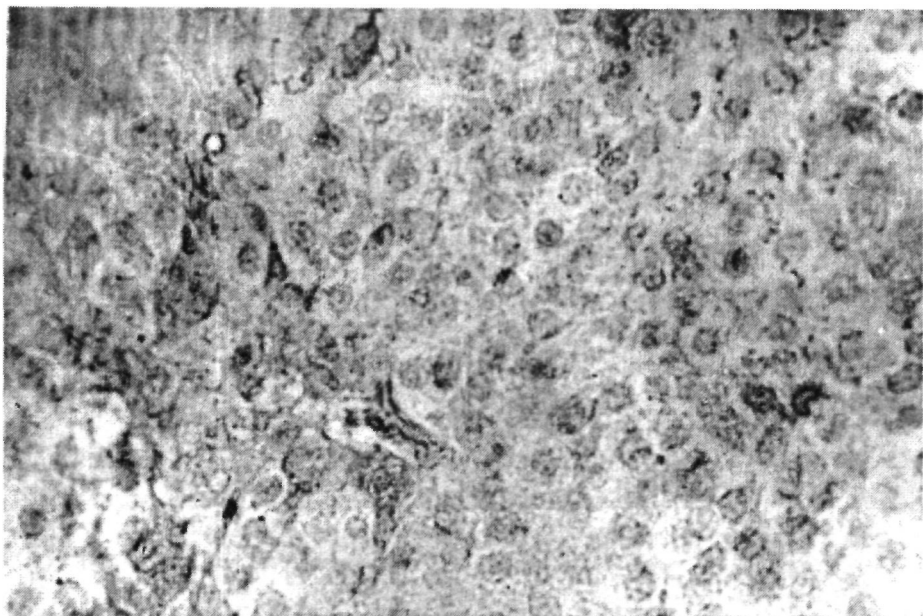


Рис. 49. Дифференциальная диагностика карциноидов вилочковой железы.  
а — аргирофильные гранулы в цитоплазме опухолевых клеток.  
Окраска по Гримелиусу.  $\times 200$ .  
б — нейросекреторные гранулы в цитоплазме опухолевой клетки.  
Электроннограмма.  $\times 18000$ .

ся аргирофильные гранулы (рис. 49а). Гистологический диагноз можно подтвердить электронно-микроскопическим исследованием. Ультраструктура клеток карциноида изучена достаточно полно. Характерно наличие комплексов полигональных или округлых клеток с четкими контурами и хорошо развитой цитоплазмой, богатой органеллами. Ядро центрально расположено, округлой или овальной формы, с ровными контурами и дисперсным распределением хроматина. Между соседними клетками имеются десмосомоподобные контакты. Комплексы опухолевых клеток окружены подобием базальной мембраны. Во многих опухолевых комплексах встречаются железистоподобные просветы, формирующих их клетки имеют треугольную форму с вершинами, обращенными в просвет, свободная поверхность обычно гладкая. Отличительным признаком карциноидной опухоли является присутствие во всех клетках большого количества специфических электронно-плотных нейросекреторных гранул, ограниченных двухконтурной мембраной, весьма разнообразных по величине, форме и электронной плотности. В клетках карциноидов вилочковой железы преобладают округлые гранулы диаметром 70—150 нм (рис. 49б). Тонофиламенты в клетках карциноидов отсутствуют.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что карциноид вилочковой железы по своему гистогенезу относится к опухолям нейроэндокринной природы, о чем свидетельствует его морфологическое единство с карциноидами других локализаций, сходство особенностей клинического течения и прогноза. Необходимость выделения карциноидов вилочковой железы из группы тимом обусловлено различной лечебной тактикой при этих заболеваниях.

## **5.2. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Злокачественные лимфомы — большая группа новообразований, исходящих из лимфоидной ткани. В вилочковой железе, которая фактически является центральным лимфоидным органом, также развиваются злокачественные лимфомы.

Многообразие злокачественных лимфом значительно различается по клиническому течению, прогнозу и реакции на лечение. Среди них выделяют лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и лимфосаркомы (неходжкинские лимфомы).

### **5.2.1. Злокачественные лимфомы неходжкинского типа**

Традиционно злокачественные лимфомы считаются системными заболеваниями, поражающими преимущественно лимфоидные органы, однако около 20% злокачественных лимфом возникают изолированно в отдельных органах (экстранодальные поражения).

В переднем средостении могут возникать все виды злокачественных лимфом неходжкинского типа (Yousem S. et al., 1985). По данным разных авторов (Бакулев А.Н., Колесникова Р.С., 1967; Петерсон Б.Е., 1971;

Пирогов А.И. и соавт., 1979; Бабский В.И., Забелин В.А., 1988) они составляют от 5,6 до 10% всех опухолей переднего средостения. При этом, как видно из работ некоторых авторов (Sunderstrom С, 1975; Rosai J., Levine G., 1976), новообразование может первично поражать вилочковую железу или же вначале локализоваться в лимфатических узлах переднего средостения с последующим вовлечением ткани вилочковой железы. В связи с этим С. Sundstrom (1975) подразделил злокачественные лимфомы вилочковой железы на первичные и вторичные.

При локализации злокачественной лимфомы в области вилочковой железы очень часто возникают трудности в плане дифференциальной диагностики новообразования с тимоматами, особенно с вариантами, содержащими большое количество лимфоцитов.

Злокачественные лимфомы вилочковой железы наблюдаются одинаково часто у мужчин и у женщин. Возраст варьирует в широких пределах. Вместе с тем отмечается некоторая связь между полом и возрастом больных и видом злокачественной лимфомы. Так среди больных с лимфобластной лимфомой по данным G. Levine, J. Rosai (1978) преобладают мужчины более молодого возраста (20—30 лет).

Клиническая симптоматика злокачественных лимфом вилочковой железы неспецифична. Миастения или какие-либо другие сопутствующие синдромы отсутствуют. В начальном периоде заболевания опухоль может быть обнаружена случайно при рентгенологическом исследовании. В дальнейшем клиническая симптоматика у этих больных представлена синдромом сдавления, характерно быстрое распространение процесса на окружающие ткани. При генерализации процесса обнаруживается поражение периферических лимфоидных органов (периферических лимфатических узлов, селезенки), опухолевая инфильтрация внутренних органов.

Рентгенологическая картина зависит от локализации и распространенности опухоли. Обычно это неоднородная, реже гомогенная, тень в области переднего средостения, которая часто выступает и в обе половины грудной клетки за счет распространения на разные группы лимфатических узлов. Контуры тени нечеткие, с полициклическими контурами. Иногда могут обнаруживаться очаги обызвествления.

По клиническому течению и прогнозу злокачественные лимфомы вилочковой железы не отличаются от злокачественных лимфом других локализаций. Многие авторы подчеркивают, что при оценке факторов прогноза при неходжкинских лимфомах нельзя ориентироваться только на гистологические данные. Приходится учитывать и другие прогностические факторы (возраст, стадию, наличие интоксикации и др.).

Макроскопически злокачественные лимфомы вилочковой железы имеют, как правило, вид неинкапсулированного узла неправильной формы. Размеры опухолевого узла, удаленного при хирургическом вмешательстве, могут достигать 10 см в диаметре, а в некоторых секционных наблюдениях опухоль занимает все переднее средостение. Консистен-

ция новообразования колеблется от мягкой до плотно-эластичной, на разрезе ткань опухоли беловатая, серо-розовая, иногда с очагами некрозов и кровоизлияний. В некоторых случаях в ткани новообразования обнаруживаются кисты. Фиброзные прослойки, наблюдаемые в тимомах, выражены слабо или вообще отсутствуют. Опухолевая ткань часто врастает в плевру, легочную ткань, перикард.

При гистологическом исследовании желательно выявить остатки неизменной ткани вилочковой железы, чтобы можно было достоверно высказать о ее поражении. Они сохраняются чаще в периферических, субкапсулярных отделах. О поражении вилочковой железы свидетельствует и обнаружение в новообразовании остаточных структур, таких как тельца Гассалья, эпителиальных кист. Следует учитывать, что тельца Гассалья могут быть как типичные, так и «абортивные» (рис. 50аб), мелкие с почти полным отсутствием роговых чешуек.

Пролиферирующие опухолевые клетки образуют сплошную солидную массу. По характеру клеточного состава злокачественные неходжкинские лимфомы вилочковой железы не отличаются от лимфом других локализаций. Он может быть мономорфным, либо смешанным в зависимости от морфологического варианта опухоли. При неходжкинских лимфомах высокой степени злокачественности отмечается атипия ядер, патологические митозы, кариорексис.

Деление лимфом на различные морфологические типы связано с неодинаковым подходом к лечению и оценкой прогностических факторов. Например, современная химиотерапия может быть весьма эффективной при агрессивных типах злокачественных лимфом и оказаться неэффективной при лимфомах низкой степени злокачественности. В связи с широким спектром биологического поведения лимфом необходима максимально точная диагностика их морфологического типа. Вместе с тем характерная черта этих новообразований — возможность изменения морфологического типа лимфомы с соответствующей динамикой клинической картины заболевания.

Трудности дифференциальной диагностики неходжкинской лимфомы с лимфоцитарной тимомой возникают особенно часто, так как нет четких различий между опухолевыми клетками в дифференцированной лимфосаркоме и зрелыми лимфоцитами в тимоме. Кроме того, для обоих новообразований характерна картина «звездного неба». В этих случаях необходимо электронномикроскопическое исследование: в лимфосаркомах светлые клетки являются макрофагами, в цитоплазме которых видны обломки опухолевых лимфоцитов, тогда как в тимомах светлые клетки имеют эпителиальную природу, содержат тонофиламенты, образуют межклеточные соединения типа десмосом. От тимом злокачественные лимфомы отличаются также распространением опухоли на окружающие ткани, отсутствием утолщенной капсулы с участками гиалиноза и кальцификатами, отсутствием фиброзных прослоек в опухоли.

а

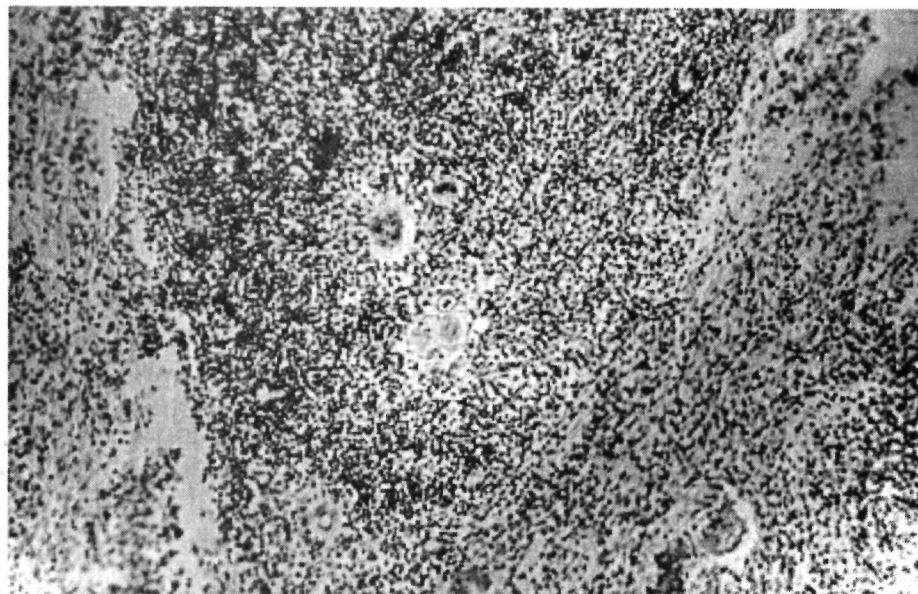
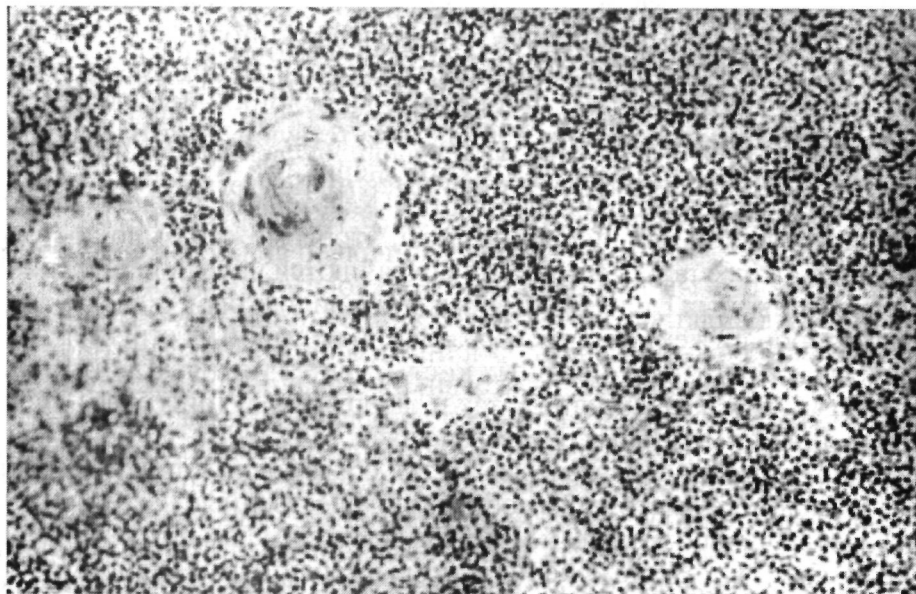


Рис. 50. Злокачественные лимфомы вилочковой железы.  
а — сохранившиеся тельце Гассаля среди опухолевых лимфобластов.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ .  
б — abortивное тельце Гассаля в злокачественной лимфоме.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

### 5.2.2. Лимфогранулематоз вилочковой железы

Лимфогранулематоз вилочковой железы (лимфома Ходжкина вилочковой железы), согласно литературным данным, занимает первое место среди злокачественных лимфом этой локализации (Bergh N. et al., 1978), причем значительно чаще наблюдается изолированное поражение вилочковой железы. Высказывается даже мнение, что лимфограулематоз, первично возникающий в вилочковой железе, протекает более благоприятно, чем при других локализациях, особенно если речь идет о склеро-нодулярном варианте (Null J. et al, 1977; Bergh N. et al., 1978).

Длительное время это новообразование обозначалось как «гранулематозная тимома». Впервые мнение о том, что его следует рассматривать как лимфогранулематоз вилочковой железы, было высказано В.Castleman в 1955 году. В дальнейшем велась большая дискуссия, является ли данное поражение вилочковой железы разновидностью лимфогранулематоза или эпителиальной опухолью — гранулематозной тимомой. В настоящее время признается самостоятельное существование обеих нозологических форм.

Возраст больных лимфогранулематозом с изолированным поражением вилочковой железы колеблется от 13 до 58 лет, но преобладают лица молодого возраста. По литературным данным заболевание одинаково часто возникает у мужчин и у женщин, хотя на нашем материале лимфогранулематоз вилочковой железы все же чаще наблюдался у женщин.

По клинической картине больных можно разделить на три группы. В первой группе (40—56%) заболевание протекает бессимптомно. Во второй группе наблюдается клиническая симптоматика, обусловленная сдавлением и прорастанием окружающих органов. Больные жалуются на чувство тяжести и боли за грудиной, кашель, одышку, охриплость голоса. В третьей группе наблюдаются симптомы, характерные для лимфогранулематоза других локализаций: субфебрильная температура, кожный зуд, слабость, потливость, лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Рентгенологическое исследование, судя по данным литературы, не позволяет отличить лимфогранулематоз от тимомы.

Прогноз при этом заболевании более благоприятный, чем при других формах злокачественных лимфом средостения. Так, пятилетняя выживаемость, по данным разных авторов, находится в пределах 70—80%. Плохим прогностическим признаком при лимфогранулематозе вилочковой железы является врастание опухоли в легочную ткань, а также синдром сдавления верхней полой вены.

Макроскопически новообразование выглядит большей частью как инкапсулированный узел округлой или овальной формы с крупно-бугристой поверхностью, располагающийся на месте вилочковой железы. Размеры оперативно удаленных узлов колеблются от 6 до 12 см в диаметре (чаще в пределах от 8 до 10 см), консистенция плотная, на разрезах видны фиброзные прослойки, придающие опухоли мелкодольчатый или слоистый вид, ткань бледно-желтая или серовато-розовая, в отличие от тимом

часто с очагами некрозов желтого цвета. Почти во всех новообразованиях обнаруживаются кисты различной величины, выполненные прозрачной жидкостью, с гладкой внутренней поверхностью. Нередко к основному узлу опухоли прилегают увеличенные лимфатические узлы.

Следует отметить, что во внешнем виде лимфограпулематозного узла при поражении вилочковой железы есть ряд характерных признаков, позволяющих отличить эту опухоль от тимомы. К ним относятся мелкодольчатое строение узла за счет фиброзных прослоек, очаги некрозов и кисты в опухоли, а также наличие «содружественных» лимфатических узлов опухолевого вида.

Гистологическое строение аналогично лимфогранулематозу других локализаций (рис. 51а). Наиболее часто встречающимся вариантом является склеро-иодулярный. Полиморфноклеточные очаги при этом варианте разделены широкими фиброзными прослойками (рис. 51б). В отличие от тимом эти прослойки располагаются диффузно, границы их нечеткие. Клеточный состав пестрый, представлен эозинофилами, нейтрофилами, плазматическими клетками, клетками Ходжкина и крупными многоядерными клетками (рис. 51 в). Часть этих клеток соответствует типичным клеткам Березовского-Штенберга и имеет два зеркально расположенных бобовидных ядра с гиперхромным ядрышком. Другие клетки в 2—3 раза крупнее и отличаются наличием обильной светлой пенистой цитоплазмы и нескольких крупных ядер с хорошо выраженным хроматином (рис. 51 г). Эти клетки соответствуют так называемым лакунариям клеткам Штепберга, характерным для склеро-нодулярного варианта лимфогранулематоза, в том числе и для клеточных форм этого варианта при отсутствии выраженных фиброзных прослоек.

Наряду с типичными морфологическими картинками, свойственными лимфогранулематозу любых локализаций, лимфогранулематоз вилочковой железы имеет некоторые гистологические особенности.

В первую очередь это сохранившиеся в опухоли тельца Гассалья, иногда abortивные (рис. 52а), с отложением извести. Вокруг таких телец могут образовываться гранулемы инородных тел.

Вторым и главным отличием является содружественная пролиферация тимического эпителия, образующего переплетающиеся тяжи и пласты (рис. 52б). По периферии эпителиальных пластов и иногда в их толще видны уродливые многоядерные клетки лакунарного типа, а также клетки Березовского-Штенберга (рис. 52в). Это создает впечатление ложной связи многоядерных клеток с клетками эпителиальных пластов и длительное время служило основанием для отрицания существования лимфогранулематоза вилочковой железы.

В настоящее время с помощью электронно-микроскопического исследования доказана истинная (неэпителиальная) природа гигантских многоядерных клеток и подтверждено их ультраструктурное единство с клетками Березовского-Штенберга (рис. 52г). Это крупные клетки причудливой формы, не имеющие базальной мембраны, не образующие межклеточных контактов, цитоплазма их бедна органолами, с множеством сво-

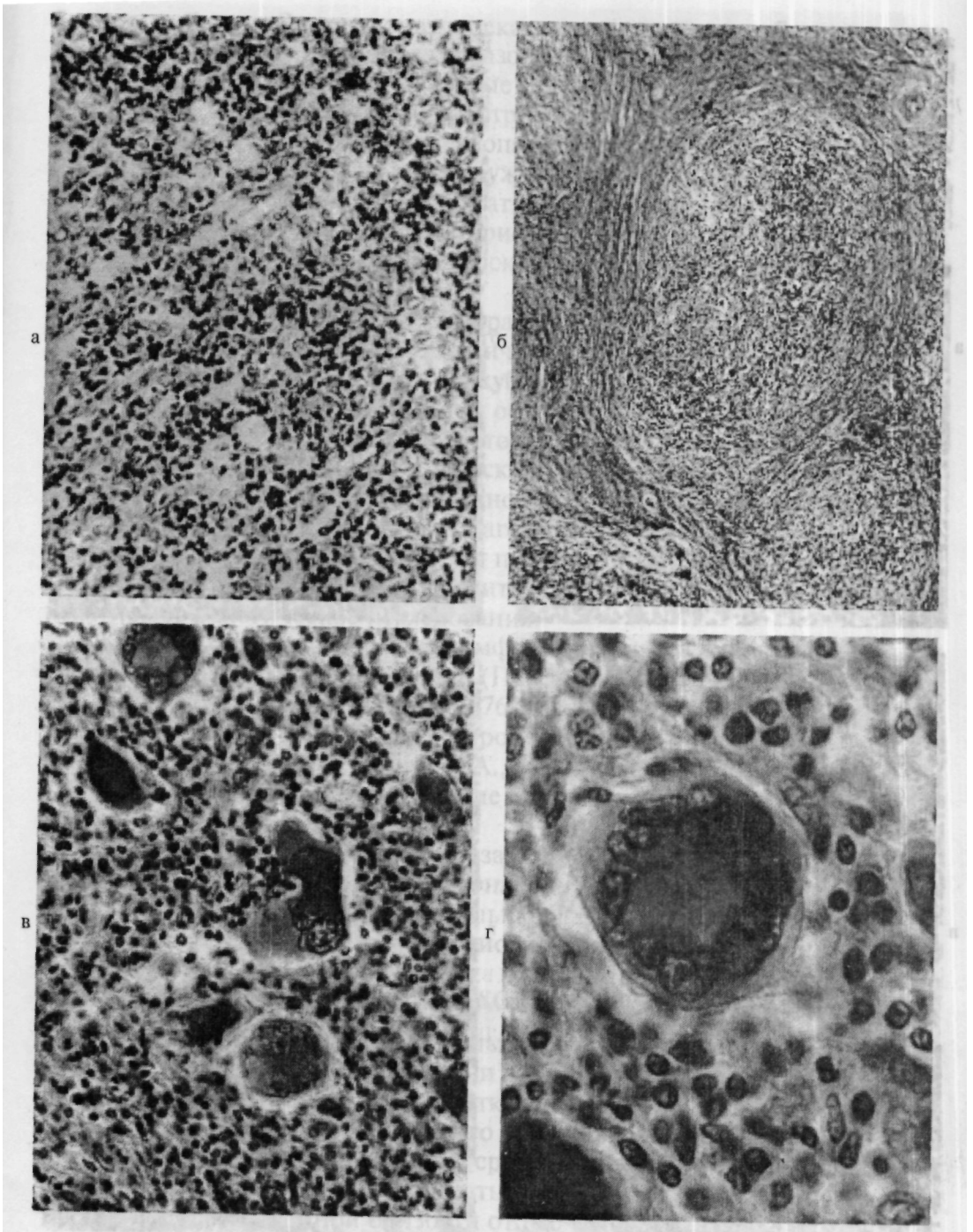


Рис. 51. Лимфогранулематоз слюнной железы

- а - смешанноклеточный вариант лимфогранулематоза. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 140$   
 б - склеро-нодулярный вариант лимфогранулематоза: полиморфноклеточные очаги разделенные широкими фиброзными прослойками. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 100$   
 в - скопления полиморфных многоядерных клеток. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 200$   
 г — лакунарная клетка Штенберга. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 220$ .

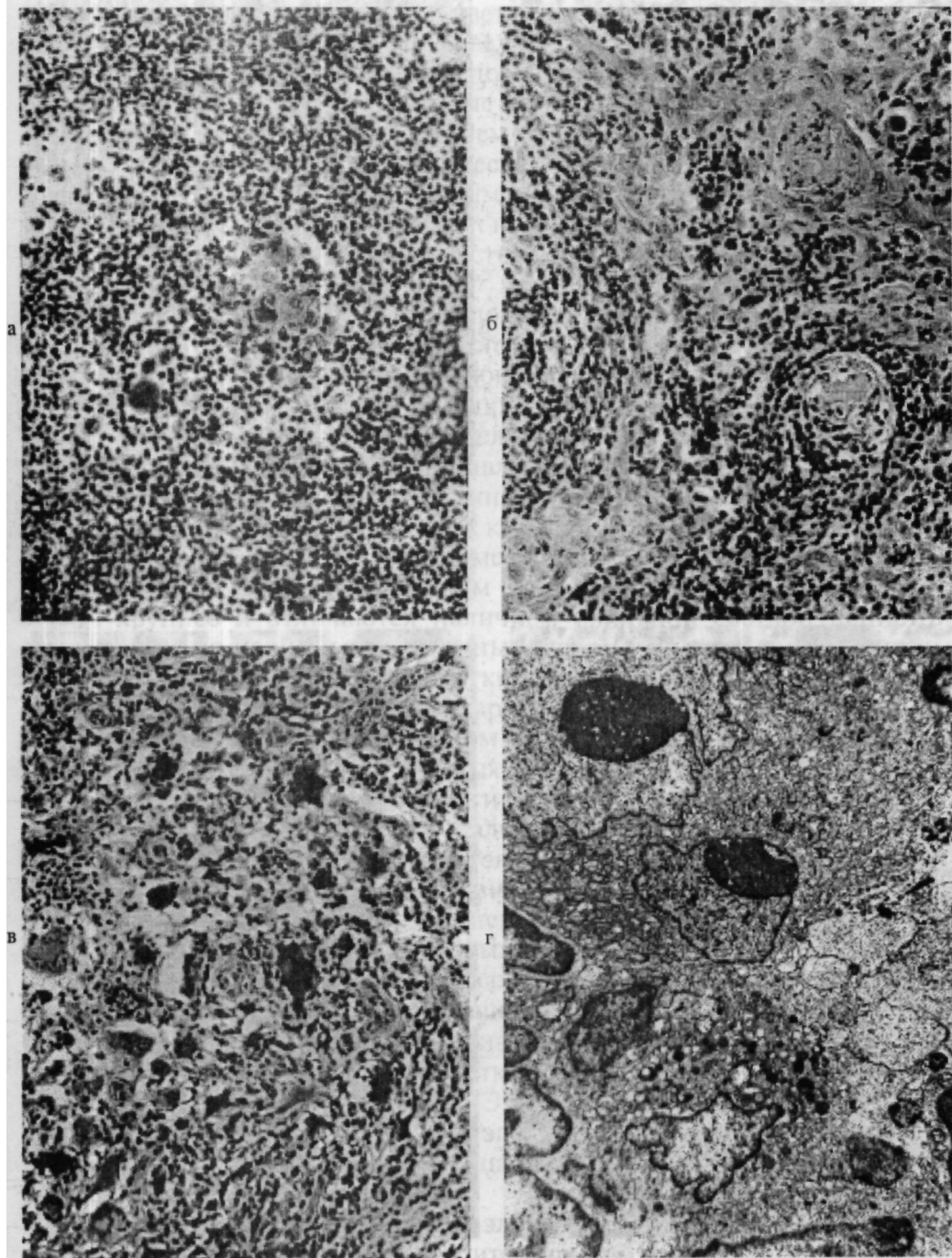


Рис. 52. Особенности гистологического строения лимфогранулематоза слюнной железы.  
 а — сохранившееся тельце Гассалья. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

б — разрастание пластов эпителиальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

в — многоядерные клетки на периферии эпителиального пласта.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

г — ультраструктура многоядерной клетки при лимфогранулематозе. Электроннограмма.  $\times 15000$ .

бодных рибосом. Эндоплазматическая сеть выражена слабо, некоторые каналы расширены, вплоть до образования вакуолей. Особенностью этих клеток являются крупные дольчатые или лопастные ядра с дисперсным распределением хроматина и гипертрофированным сетевидным ядрышком, располагающимся в одной из лопастей ядра. В противоположность им клетки, формирующие пласты, окружены базальной мембраной, образуют десмосомные контакты, содержат в цитоплазме пучки тонофиламентов и по ультраструктурной характеристике приближаются к плоским или базалоидным, что соответствует плоскоклеточной метаплазии тимического эпителия.

Третьей особенностью лимфогранулематоза вилочковой железы является наличие кист различной величины и формы (рис. 53), в том числе и микроскопических, выстланных кубическим, цилиндрическим или уплощенным эпителием. Стенки кист образованы соединительной тканью, обычно с очагами лимфогранулематозной инфильтрации.

Дифференциально-диагностическими отличиями лимфогранулематоза вилочковой железы от гранулематозной тимомы являются более однородный клеточный состав, наличие очагов некроза и невыраженность фиброзных прослоек при тимомах. Для подтверждения диагноза гранулематозной тимомы следует проводить электронно-микроскопическое и иммуноморфологическое исследования.

Как уже отмечалось выше, лимфогранулематоз вилочковой железы хорошо поддается лучевой терапии (Переслегин И.А., 1959; Benjamin S. et al., 1972; Vaeth J., Moskowitz S., 1976). Некоторые авторы рекомендуют комбинированное лечение, если процесс локальный и возможно радикальное удаление опухоли (Keller A., Castleman B., 1974; Bergh N. et al., 1978). Предоперационное облучение расширяет возможности радикального оперативного вмешательства.

Выделение лимфогранулематоза вилочковой железы из группы томом имеет большое практическое значение, так как при лимфогранулематозе нельзя ограничиваться только удалением опухолевого узла, а требуется специальная тактика химиолучевого лечения.

### 5.3. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О существовании экстрагенитальных герминогенных опухолей известно достаточно давно и, в целом, они достаточно хорошо изучены. Развиваются эти новообразования из остатков плюрипотентной эмбриональной ткани, отщепляющейся от основного зачатка в раннем периоде эмбриогенеза, и располагаются обычно по средней линии тела, в том числе и в средостении, где могут локализоваться как в самой вилочковой железе, так и в непосредственной близости от нее (Knapp R. et al., 1985).

О герминогенной опухоли вилочковой железы можно говорить в том случае, если в периферических отделах новообразования сохранены участки паренхимы железы или если тимические дольки примыкают непосредственно к капсуле тератомы.

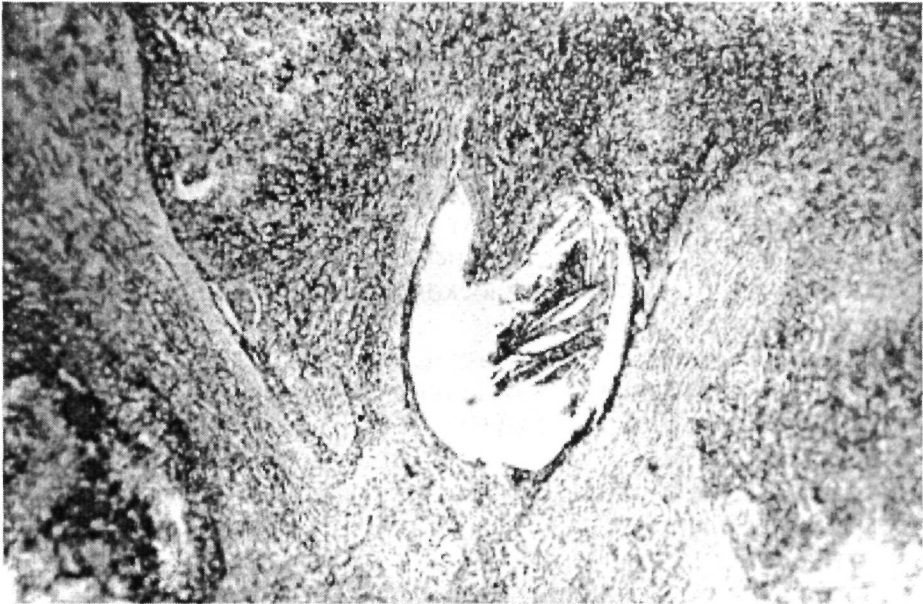


Рис. 53. Кисты при лимфогранулематозе вилочковой железы: опухолевая инфильтрация в стенке кисты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ .

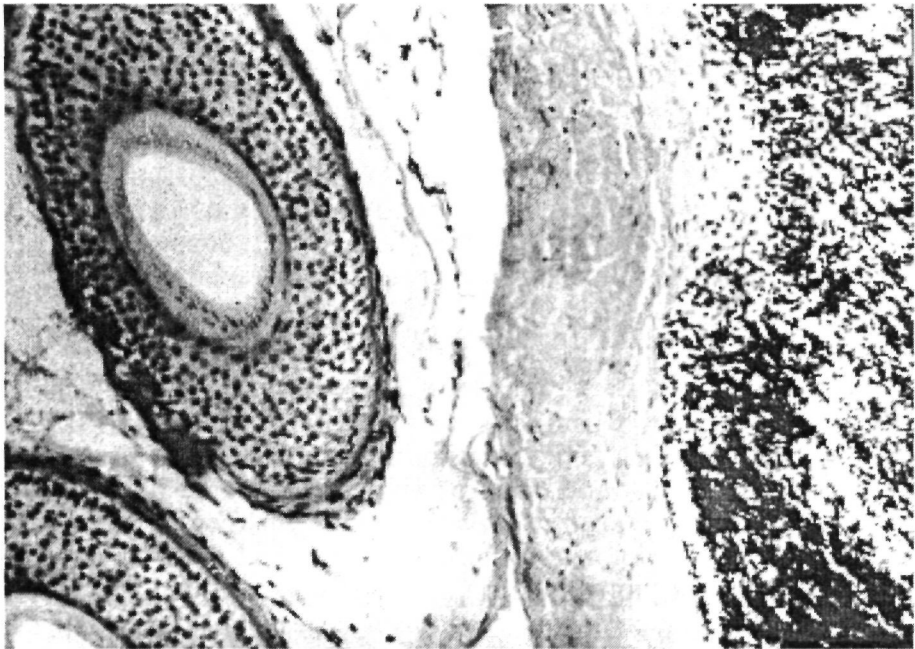


Рис. 54. Зрелая тератома вилочковой железы: эпидермоидная дифференцировка. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .

### 5.3.1. Тератомы вилочковой железы

По данным А.К.Агеева (1973) зрелые тератомы являются наиболее частыми новообразованиями вилочковой железы. Называть эти опухоли «тератоидными тимомами», на наш взгляд, нецелесообразно.

Новообразования имеют вид инкапсулированных узлов диаметром в среднем до 7 см с множеством кистозных полостей, содержащих мутную жидкость и желеобразные салные массы.

Гистологически тератомы вилочковой железы не отличаются от подобных новообразований других локализаций, в их образовании могут принимать участие производные всех зародышевых листков. Наличие в опухоли дифференцированных производных нескольких зародышевых листков позволяет говорить о зрелой многокомпонентной тератоме. Для зрелых тератом наиболее характерны эпидермис и его придатки (рис. 54), респираторный и кишечный эпителий, гиалиновый хрящ, костная ткань, могут встречаться и другие ткани. Сохранившаяся ткань вилочковой железы атрофирована и не содержит лимфоидных фолликулов,

Зрелые тератомы обнаруживаются с одинаковой частотой у лиц обоего пола, в то время как незрелые тератомы и тератобластомы переднего средостения — это новообразования почти исключительно молодых мужчин (Гольберт З.В., Лавникова Г.А., 1965).

Согласно Гистологическим классификациям ВОЗ, как и герминогенные новообразования других локализаций, данные опухоли, локализующиеся в вилочковой железе, могут быть более, чем одного гистологического типа, т.е. в различных комбинациях в них могут сочетаться участки строения тератомы, эмбрионального рака, семиномы, хорион-эпителиомы, опухоли желточного мешка.

Из перечисленных опухолей наибольшую трудность в плане дифференциальной диагностики представляет семинома, вследствие ее сходства с тимомой.

### 5.3.2. Семинома

Новообразование вилочковой железы, сходное с семиномой яичка или дисгерминомой яичника, впервые описал в 1951 г. N.Fridman и обозначил его как «семиномоподобная опухоль» вилочковой железы. Эта опухоль и стала рассматриваться в группе тимом под такими названиями как «семиномоподобная», «семиномоматозная» и «псевдосеминомоматозная» тимомы. Одновременно другие авторы применили к подобным новообразованиям термин просто «семинома». Основанием для применения этого термина послужило морфологическое единство новообразования с семиномой яичка. Целесообразность разделения тимомы и семиномы продиктовано различным гистогенезом, клиническим течением и прогнозом, неодинаковой лечебной тактикой.

Семинома вилочковой железы отличается злокачественным течением. Среди больных преобладают мужчины молодого возраста. Какие-либо специфические клинические проявления отсутствуют, преобладает нарастающий синдром сдавления.

Макроскопически опухоль чаще всего представлена неинкапсулированным узлом, локализующимся в переднем средостении и в области вилочковой железы. Всегда отмечается инфильтрирующий рост, опухоль может врастать в перикард, плевру, легкие. Размеры и вес новообразования колеблются в широких пределах. Консистенция семиномы обычно мягкая или мягко-эластичная, ткань на разрезе серого, серо-желтого цвета, чаще однородная, но иногда может обнаруживаться дольчатое строение. Весьма характерны очаги некрозов и кровоизлияний, нередко отмечаются кисты, как в исходе некроза, так и в результате кистозных изменений в остатках ткани вилочковой железы.

Гистологическое строение аналогично семиноме яичка. Образование состоит из скоплений компактно расположенных округлых или полигональных клеток, разделенных нежными соединительнотканными прослойками на едва различимые дольки (рис. 55а). Границы большинства клеток четко контурированы, цитоплазма хорошо выражена, светлая или слегка зернистая, содержит гликоген, реже липиды. Ядра крупные, округлой формы, с зернистым хроматином и несколькими ядрышками. Митозы, как правило, немногочисленны. Характерным признаком семиномы являются очаговые скопления зрелых лимфоцитов, лимфоцитарная инфильтрация прослоек, иногда с образованием лимфоидных фолликулов. В опухолях нередко обнаруживаются также некрозы, очаги рубцевания, гранулематозная воспалительная реакция в виде пролиферации фибробластов, гистиоцитов, с формированием эпителия одноклеточных бугорков с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса.

Пласты светлых клеток и лимфоидная инфильтрация опухоли в ряде случаев обуславливает сходство семиномы вилочковой железы со светлоклеточной тимомой. В плане дифференциальной диагностики большое значение имеет гистохимическое выявление гликогена в клетках опухоли, а также электронномикроскопическое исследование. На ультраструктурном уровне клетки семиномы полиэдрической формы с короткими отростками (рис. 55б), базальная мембрана отсутствует, десмосоподобные контакты встречаются очень редко. Ядра клеток округлые с ровными контурами, нуклеарный материал расположен дисперсно, ядрышки хорошо развиты. Цитоплазма клеток низкой электронной плотности, богата рибосомами и митохондриями, содержит гранулярный эндоплазматический ретикулум в виде параллельно расположенных уплощенных цистерн, другие органеллы развиты слабо. Тонofilamenty не обнаруживаются. Характерной особенностью является наличие гликогена в виде плотных частиц, формирующих структуры в виде розеток.

### 5.3.3. Хорионэпителиома

Другой злокачественной герминогенной опухолью, которую гистологически в ряде случаев трудно отличить от тимомы, является хорионэпителиома. Это чрезвычайно злокачественная опухоль, она может давать распространенные гематогенные метастазы.

а



б

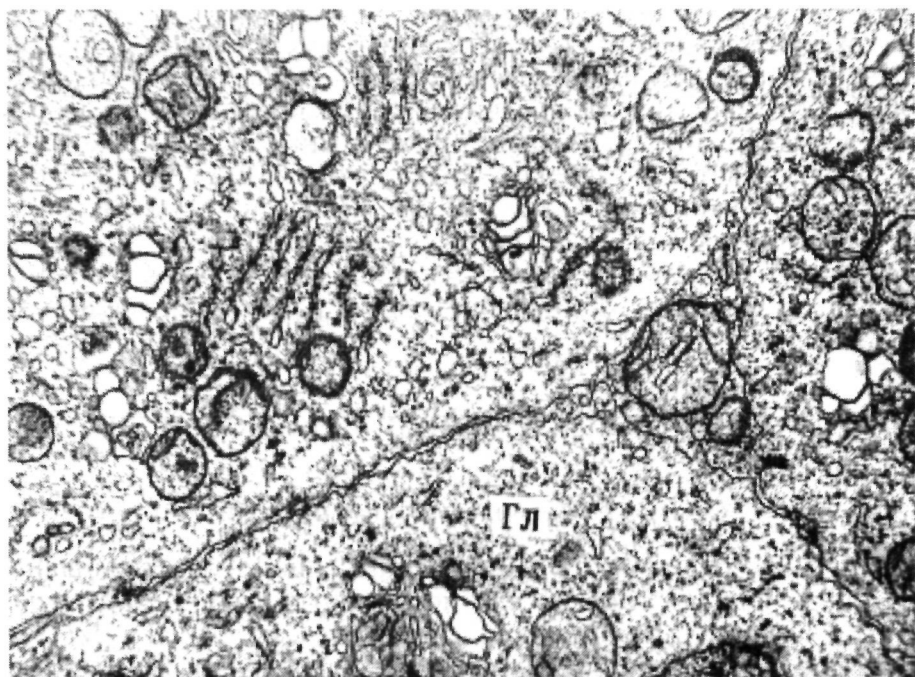


Рис. 55. Семинома вилочковой железы.  
а — скопления компактно расположенных округлых клеток, разделенных нежными соединительнотканными прослойками на едва различимые дольки.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .  
б — ультраструктура клеток семиномы. Гл — гранулы гликогена.  
Электроннограмма.  $\times 16000$ .

За немногими исключениями хорионэпителиома сочетается с другими злокачественными герминогенными опухолями. Типичная хорионэпителиома состоит из пластов крупных светлых клеток (цитотрофобласт, клетки Ланггерганса), чередующихся с удлинёнными многоядерными клетками с темной цитоплазмой и гиперхромными ядрами (синцитиотрофобласт) (рис. 56а). Опухолевые клетки, как и нормальный трофобласт, обладают ангиотропизмом, вследствие чего для опухоли характерны обширные участки кровоизлияний (рис. 56б). Большую трудность в дифференциально-диагностическом плане с тимомой представляет односторонне развитая хорионэпителиома (рис. 56в), состоящая преимущественно из образующих пласты ланггергансовых клеток, среди которых вклиниваются единичные темные, как бы штифтиковые клетки, представляющие собой абортивные синцитиальные клетки.

При электронно-микроскопическом исследовании опухоль состоит из клеточных элементов, сходных с типичным цитотрофобластом и синцитиотрофобластом, однако наряду с ними имеют недифференцированные и переходные формы. В цитоплазме клеток цитотрофобласта содержится большое количество рибосом, развитый ШЭР, липидные капли, зернистые тельца, гранулы секрета, пиноцитозные пузырьки. На апикальной поверхности клеток наблюдаются многочисленные ворсинки. Цитоплазматическая мембрана образует большое количество десмосом, находящихся в контакте с клеточными мембранами синцитиотрофобласта. Клетки синцитиотрофобласта отличаются очень крупными ядрами с многочисленными инвагинациями, в цитоплазме содержатся множественные липидные капли, пиноцитозные пузырьки, хорошо развитые пластинчатые комплексы и расширенные цистерны ШЭР, а также большие слившиеся полости — лакуны. В большинстве клеток синцитио- и цитотрофобласта отмечаются признаки отека.

Следует помнить, что хорионэпителиома — гормональноактивная опухоль, в моче при этом новообразовании содержится хорионический гонадотропин.

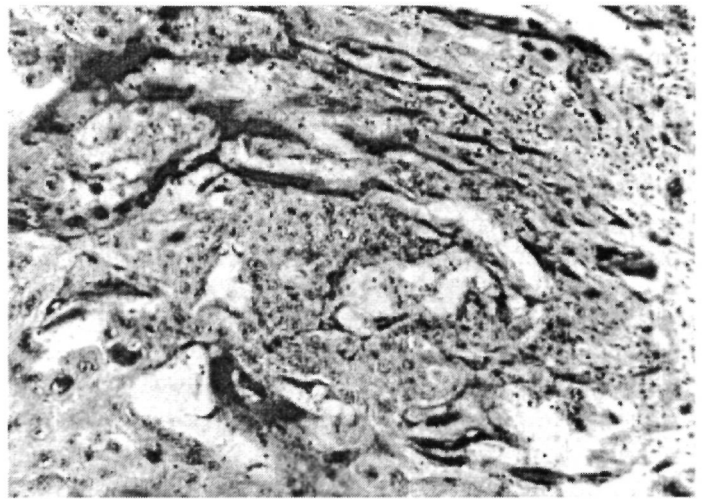
## **5.4. ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

### **5.4.1. Периваскулярные опухоли**

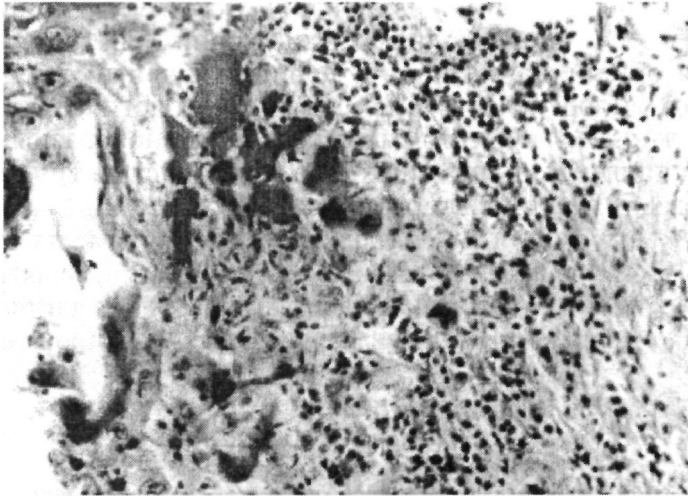
Среди опухолей мягких тканей наибольшие трудности в плане дифференциальной диагностики с тимомами вызывают периваскулярные опухоли, а именно гемангиоперицитомы.

Как онкоцитологическая единица гемангиоперицитомы впервые была выделена в 1942 году A. Stout et M. Murray. В настоящее время общепринятой является точка зрения, что источником гемангиоперицитомы служат перициты капилляров.

Гемангиоперицитомы возникают преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, одинаково часто у мужчин и женщин. Излюблен-



а

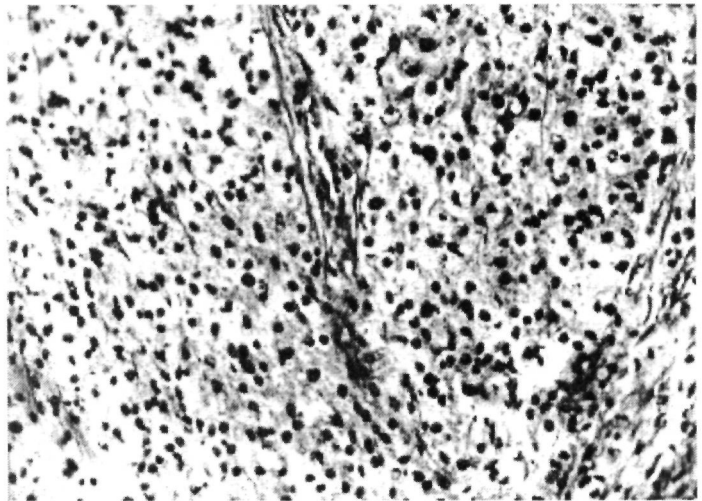


б

Рис. 56. Хорионэпителиома.  
а — чередование пластов светлых клеток со скоплениями темных многоядерных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. х120.

б — кровоизлияния в опухоли.

Окраска гематоксилином и эозином. х140.  
в — односторонне развитая хорионэпителиома с abortивными синцитиальными клетками. Окраска гематоксилином и эозином. х140.



в

ной локализацией новообразования являются межмышечные прослойки глубоких мышц бедра, но оно может встречаться также в забрюшинном пространстве и средостении.

Согласно Гистологической классификации ВОЗ (1994) гемангиоперицитомы, среди которых раньше различались дифференцированный и недифференцированный варианты, рекомендовано разделять на доброкачественные и злокачественные. Однако клиническое течение гемангиоперицитом непредсказуемо. В 50% наблюдений морфологически зрелых опухолей (Вихерт А.М. и соавт., 1969) отмечены метастазы.

Клинически гемангиоперицитомы вилочковой железы протекают бессимптомно, реже проявляются синдромом сдавления. Опухоль склонна к длительному течению, узел опухоли может достигать больших размеров. При этом сохраняются его четкие контуры и подвижность, что наводит клиницистов на мысль о доброкачественности процесса.

Гистологически строение гемангиоперицитом разнообразно, что обусловлено вариабельностью опухолевых перицитов, различной степенью выраженности клеточной пролиферации. Общим для гемангиоперицитом является обилие капилляров и периваскулярный характер расположения клеток. Доброкачественные, или морфологически зрелые, дифференцированные, перицитомы состоят из разнообразных по форме и величине капилляров, придающих опухоли пористый вид. Вокруг капилляров то рыхло, то компактно располагаются клетки с веретенообразными умеренно гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой (рис. 57а). Эндотелий капилляров обычного вида. Строма богата аргирофильными волокнами, образующими беспорядочную рыхлую сеть. Для длительно существующих опухолей характерны периваскулярное фиброзирование и участки гиалиноза.

Дифференцированные опухоли, как правило, отграничены от окружающих тканей гиалинизированной фиброзной капсулой, однако во многих участках эта капсула прорастена опухолевыми клетками, что свидетельствует о местно деструктивном росте. Следует отметить, что и в метастазах такие опухоли сохраняют свое морфологически зрелое строение.

Злокачественные, или недифференцированные, гемангиоперицитомы характеризуются той или иной степенью пролиферации опухолевых перицитов. Клетки располагаются компактно, ядра их гиперхромны, встречаются немногочисленные митозы. При выраженной пролиферации просветы капилляров резко суживаются, местами определяются с трудом. Однако при импрегнации по Фулу отчетливо выявляется периваскулярный характер расположения клеток.

В плане дифференциальной диагностики с веретенноклеточными тимомами основным отличительным признаком гемангиоперицитом является обилие сосудов и периваскулярный характер расположения клеток.

При электронномикроскопическом исследовании гемангиоперицитом отмечается пролиферация капилляров, окруженных хорошо развитой базальной мембраной. Вокруг капилляров в мелкогранулярном осмиофильном материале располагаются опухолевые перициты: с длин-

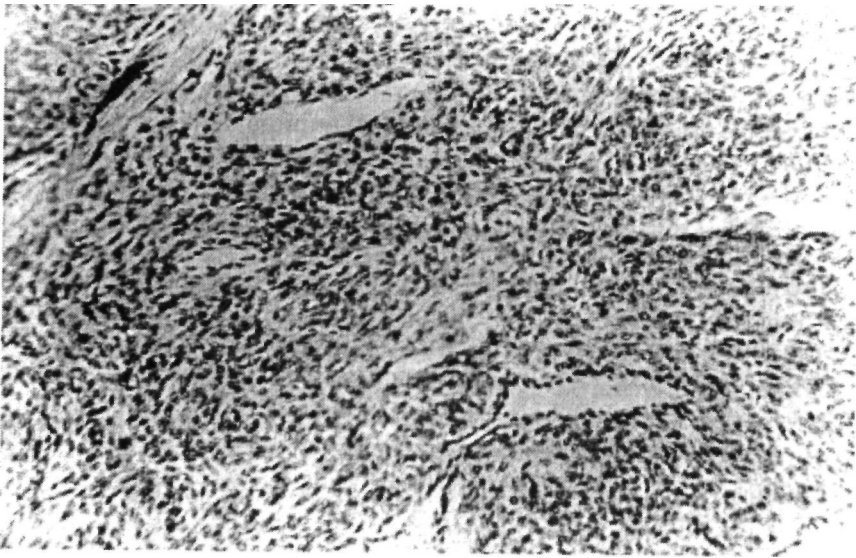


Рис. 57. Периваскулярные опухоли.  
а — доброкачественная гемангиоперицитома.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .  
б — ультраструктура гемангиоперицитомы: клетки с оптически плотной  
цитоплазмой и длинными отростками вокруг капилляра.  
Электроннограмма.  $\times 9500$ .

ными отростками и округло-овальными, обычно с ровными контурами ядрами, занимающими почти все тело клетки (рис. 576). Цитоплазма скудная, электронно-плотная, с небольшим количеством органелл. Базальная мембрана, межклеточные контакты, филаменты в цитоплазме не обнаруживаются.

#### 5.4.2. Опухоли фиброзной ткани вилочковой железы

Фибромы и фибросаркомы вилочковой железы в своем строении местами сходны с веретенноклеточной тимомой, поэтому большое значение имеет выявление характерных признаков фибробластической дифференцировки, отличающих эти новообразования от тимомы.

##### 5.4.2.1. Фибромы вилочковой железы

На нашем материале фибромы вилочковой железы составили 0,8% всех новообразований этого органа. Опухоли были представлены инкапсулированными узлами диаметром до 5 см. При гистологическом исследовании они построены из пучков коллагеновых волокон и клеток типа фибробластов и фиброцитов и по своей характеристике ближе к мягким фибромам. Окружающая опухоль ткань вилочковой железы обычно атрофирована, лимфоидные фолликулы отсутствуют.

##### 5.4.2.2. Фибросаркомы вилочковой железы

Фибросаркома — злокачественная опухоль, состоящая из атипичных фибробластов и того или иного количества соединительнотканых волокон. Фибросаркомы одинаково часто встречаются у мужчин и у женщин, преимущественно пожилого возраста. Многими авторами подчеркивается, что нередко фибросаркомы возникают в зоне регенерации соединительной ткани, например, в рубцах, в том числе после облучения (индуцированная фибросаркома).

В большинстве случаев новообразование имеет вид довольно крупных округлой формы хорошо контурированных узлов плотной консистенции. Ткань узлов на разрезе серая или серо-белая, слоистая, часто с фокусами миксоматоза, мелкими очажками кровоизлияний и некрозов. Реже опухоль не имеет четких контуров, мягкой консистенции, на разрезе серо-розовая, местами пестрая в связи с наличием очагов некроза, кровоизлияний, миксоматоза.

Для индуцированной фибросаркомы характерен отчетливый инфильтрирующий рост, прорастание в плевру, перикард, нередко вовлечение кости грудины. Ткань опухоли плотная, рубцового вида, особенно по периферии, в центральных отделах — довольно обширные очаги некрозов и кровоизлияний. В связи с инфильтрирующим ростом узел имеет неправильную форму, а окружающая опухоль рубцовая ткань не позволяет невооруженным глазом определить размер новообразования.

Гистологическое строение фибросарком чрезвычайно многообразно. Вариабельность строения зависит от соотношения клеток и стромы, 202

степени катаплазии клеток, выраженности сосудистого компонента, интенсивности миксоматоза и дистрофических проявлений.

В зависимости от степени пролиферации фибробластов различают дифференцированные, или клеточно-волоконистые, и недифференцированные фибросаркомы.

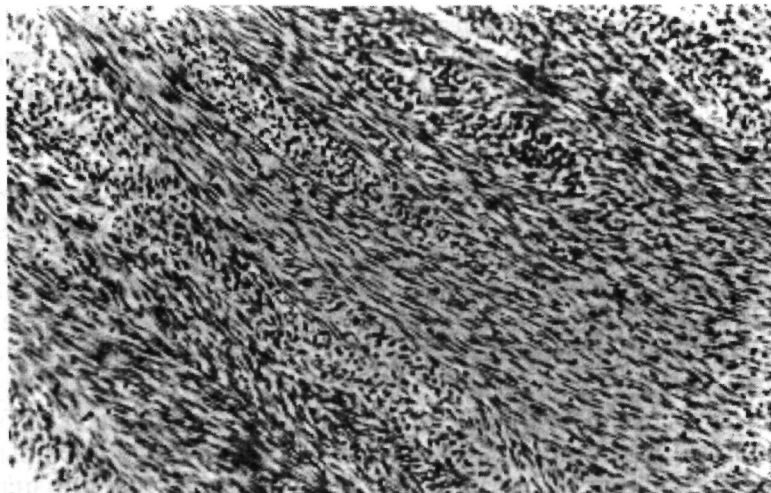
Дифференцированные фибросаркомы сходны с «мягкими» фибромами и некоторыми разновидностями фиброматозов (рис. 58а). Новообразования имеют клеточно-волоконистое строение. Клетки типа фибробластов, с продолговатыми или овальными ядрами. Ядра гиперхромные, местами много типичных митозов, встречаются и атипичные митозы. Опухоль богата соединительнотканными волокнами, преимущественно коллагеновыми. Васкуляризация выражена слабо. Имеются фокусы миксоматоза, где вследствие дистрофических изменений преобладают беспорядочно расположенные полиморфные клетки с крупными уродливыми ядрами. Микроскопически в опухолях всегда обнаруживаются признаки инфильтрирующего роста. В зоне такого роста клетки более крупные, с уродливыми ядрами, отмечается отчетливый клеточный полиморфизм.

Недифференцированные фибросаркомы отличаются выраженной пролиферацией фибробластов и характеризуются компактным расположением мелких мономорфных веретенообразных клеток с гиперхромными ядрами. Контуры клеток неотчетливые, цитоплазма слабо эозинофильна. Иногда фибробласты расположены так компактно, что создается впечатление «голых» ядер. В этих участках определяется много митозов. Способность клеток к фибрилlogenезу в недифференцированных фибросаркомах резко снижена, при окрасках на соединительнотканные волокна (пикрофуксином, азокармином, по Футу) между клетками обнаруживаются лишь единичные нежные волоконца.

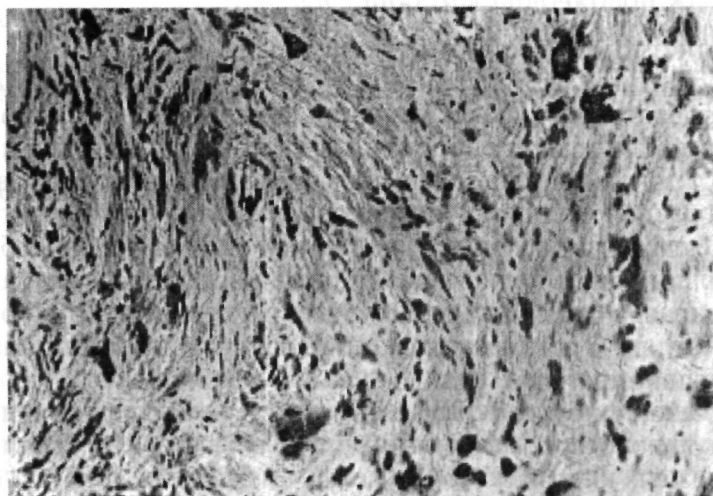
Строение постлучевой фибросаркомы соответствует мало дифференцированному варианту фибросаркомы. В одних опухолях выражена пролиферация веретенообразных клеток, которые лежат компактно, формируя переплетающиеся пучки. В других преобладают участки с расстройствами кровообращения, что характерно для постлучевых фибросарком, клеточные элементы здесь располагаются беспорядочно. Встречаются также опухоли с большим количеством крупных с уродливыми ядрами клеточных элементов (рис. 58б). Крупные клетки имеют полиэдрическую форму, отчетливую эозинофильную цитоплазму и комковатые гиперхромные ядра. Встречаются также гигантские многоядерные клетки. Некоторые авторы подчеркивают, что при фибросаркомах с преобладанием веретенообразных клеток прогноз лечения более благоприятный, чем при опухолях с крупными уродливыми клетками.

Клетки фибросаркомы всегда инфильтрируют окружающие ткани, по периферии опухоли отмечаются выраженная коллагенизация и гиалиноз, в которой замурованы опухолевые клетки с признаками дистрофических изменений.

В отличие от тимом для фибросарком характерны следующие признаки: выраженный клеточный полиморфизм; беспорядочное расположение

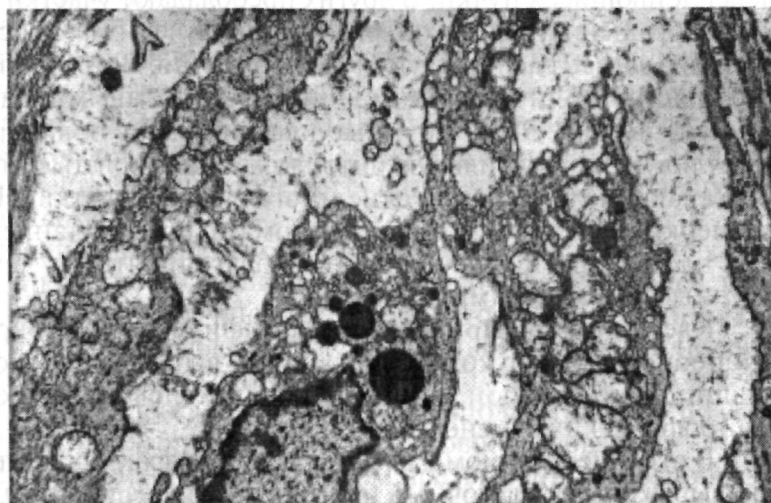


а



б

Рис. 58. Опухоли фиброзной ткани вилочковой железы. а — дифференцированная фибросаркома: клеточно-волокнутое строение опухоли. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ . б — постлучевая фибросаркома: крупные клетки с уродливыми ядрами. Окраска по методу Ван Гизон.  $\times 160$ . в — опухолевые фибробласты. Электроннограмма.  $\times 10000$ .



в

клеточно-волоконистых пучков в опухоли; инфильтрирующий рост; наличие очагов дистрофии и миксоматоза; отсутствие лимфоидной инфильтрации.

Электронно-микроскопическое исследование имеет большое значение в плане дифференциальной диагностики фибробластических опухолей с веретеноклеточной тимомой, так как подтверждает неэпителиальный характер опухолевых элементов. Основная масса клеток новообразования представляет собой фибробласты различной степени дифференцировки (рис. 58в). Между опухолевыми клетками — скопления коллагеновых волокон.

### 5.4.3. Фиброгистиоцитарные опухоли

#### 5.4.3.1. Злокачественная фиброзная гистиоцитома переднего средостения

Злокачественную фиброзную гистиоцитому переднего средостения необходимо дифференцировать с гранулематозной тимомой, так как клетки Тутона (опухолевые гистиоциты) на светооптическом уровне сходны с крупными опухолевыми клетками, характерными для этого вида тимомы.

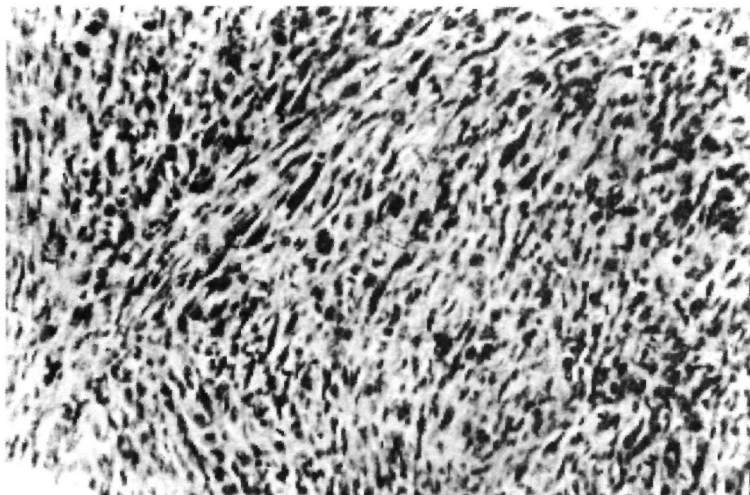
Злокачественная фиброзная гистиоцитома поражает одинаково часто лиц обоего пола. Возникает в любом возрасте, в том числе и у детей. Однако большинство больных к моменту установления диагноза были в возрасте 40—60 лет.

Опухоль, как правило, характеризуется быстрым ростом, прорастанием окружающих тканей и развитием синдрома сдавления. Отмечаются многократные рецидивы, гематогенное и лимфогенное метастазирование.

Собственно злокачественная фиброзная гистиоцитома имеет вид плохо очерченного узла размерами в среднем к моменту операции 3—7 см в диаметре. Узел имеет мягкую консистенцию, серо-желтый или желто-бурый на разрезе, с обширными очагами некрозов, кровоизлияниями и кистами. Опухоль нередко прорастает окружающие ткани, в том числе может врастать в кость. Метастазируют обычно более крупные опухоли, хотя описан случай генерализации злокачественной фиброзной гистиоцитомы, не превышающей 3 см в диаметре.

Гистологическое строение злокачественной фиброзной гистиоцитомы чрезвычайно вариабельно. Опухоль может состоять из компактно расположенных фибробластоподобных веретенообразных клеток с вытянутыми ядрами и плохо очерченной скудной цитоплазмой, образующих ритмичные структуры в виде завихрений, создающих рисунок «муара» (рис. 59а). Однако в отдельных участках наблюдается наличие крупных, в том числе многоядерных, клеток с уродливыми ядрами и мелкозернистой или пенистой вакуолизированной цитоплазмой — опухолевых гистиоцитов (рис. 59б). Характерной особенностью этих клеток является наличие липидов в цитоплазме. Рисунок «муара» в участках с преобладанием полиморфных многоядерных клеток выражен нерезко или отсутствует.

а



б

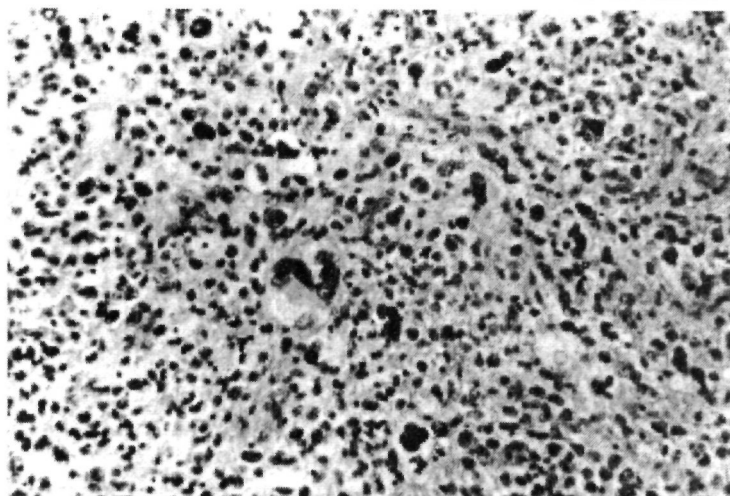
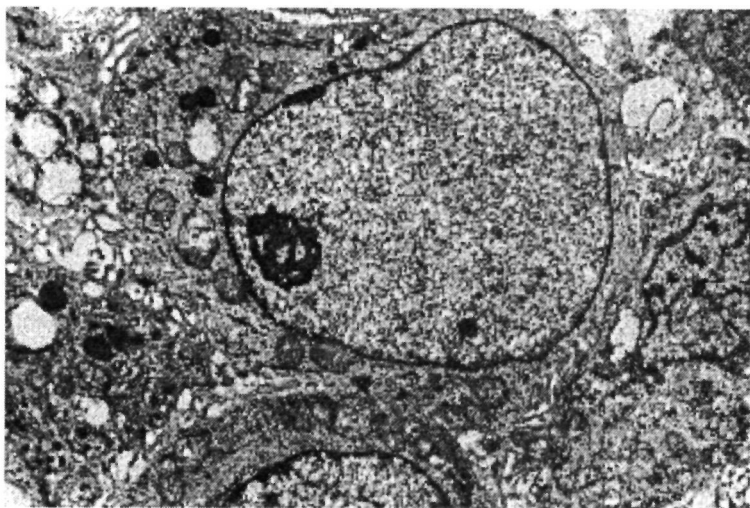


Рис. 59. Злокачественная фиброзная гистиоцитома переднего средостения.  
 а — ритмичные структуры, создающие рисунок «муара». Окраска гематоксилином и эозином. х160.  
 б — уродливые многоядерные клетки — клетки Туона. Окраска гематоксилином и эозином. х160.  
 в — ультраструктура многоядерных клеток. Электроннограмма. х10000.

в



В отличие от гранулематозной тимомы в опухоли отсутствует лимфоидная инфильтрация, не обнаруживаются эпителиальные пласты, кисты связаны с некробиотическими изменениями и не имеют эпителиальной выстилки. Для злокачественной фиброзной гистиоцитомы характерен рисунок «муара», отсутствующий в тимомах.

При электронно-микроскопическом исследовании выявляется макрофагальная природа крупных многоядерных клеток (рис. 59в) и фибробластический генез остальных клеточных элементов опухоли.

## ГЛАВА 6

### ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ПРОЦЕССЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### 6.1. АНГИОФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ангиофолликулярная лимфома вилочковой железы впервые выделена и описана как самостоятельная нозологическая форма под названием «локализованная ангиофолликулярная гиперплазия» В.Castleman в 1954 году после ретроспективного морфологического анализа большой группы тимом. В дальнейшем для обозначения этого заболевания стали применять и другие термины: ангиофолликулярная лимфома, ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, ангиоматозная лимфоидная гамартома, доброкачественная гигантская лимфома, псевдолимфома и другие.

Природа ангиофолликулярной лимфомы окончательно не выяснена. Многие авторы считают, что это заболевание является реактивным гиперпластическим процессом лимфоидной ткани, причиной которого являются травма, хронический воспалительный процесс (Castleman B., 1955; Keller A. et al., 1972; Rosai J., Levine G., 1976), однако воспалительный компонент в новообразованиях отсутствует, по гистологическому строению процесс резко отличается от типичной гиперплазии лимфоидной ткани. Накоплены некоторые данные, позволяющие отнести эту патологию к опухолевому процессу со всеми признаками доброкачественного новообразования, но благоприятное течение заболевания даже при неполном удалении измененных тканей говорит в пользу его неопухолевой природы. Высказывается также мнение, согласно которому ангиофолликулярная лимфома является отражением иммунобиологических сдвигов (Яковлева И.А. и соавт., 1973; Шустеров Б.Г. и соавт., 1978). В связи с отсутствием единой точки зрения на природу этого заболевания мы рассматриваем ангиофолликулярную лимфому в группе опухолевидных поражений вилочковой железы.

Клинико-морфологическая диагностика ангиофолликулярной лимфомы представляет значительные трудности, оно часто диагностируется как тимома или злокачественная лимфома.

Характерная локализация поражения — грудная клетка, область переднего средостения и вил очковая железа (71% наблюдений).

Ангиофолликулярная лимфома несколько чаще возникает у женщин. Возраст больных колеблется от 6 до 60 лет, однако преобладают лица молодого возраста (до 20 лет). Продолжительность заболевания от момента обнаружения новообразования до операции варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. Клиническая симптоматика скудная, обусловлена в основном сдавлением соседних органов. Из общих симптомов у ряда больных (примерно в 8% случаев) наблюдается лихо-

радка, боли в суставах, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия. Сопутствующие синдромы, в частности генерализованная миастения, отсутствуют. Ангиофолликулярная лимфома не имеет специфических рентгенологических признаков, позволяющих отличить ее от других новообразований средостения, в частности от тимомы.

Ангиофолликулярная лимфома имеет вид инкапсулированного узла с гладкой поверхностью. Средние размеры удаленных узлов обычно от 4 до 8 см. На разрезе ткань однородная, сочная, серо-розовая, иногда с желтоватым оттенком. Внешний вид поверхности разреза при ангиофолликулярной лимфоме довольно характерен за счет мелкого беловатого крапа. Очаги некрозов и кисты не наблюдаются.

При гистологическом исследовании ангиофолликулярная лимфома напоминает структуру гиперплазированной лимфатической узлы. Однако при ней «фолликулы» располагаются равномерно по всей площади новообразования (рис. 60а), а также отсутствуют краевые и мозговые синусы. Строение фолликулов при ангиофолликулярной лимфоме значительно отличается от типичных лимфоидных фолликулов. Периферия этих фолликулов представлена зрелыми лимфоцитами, которые располагаются концентрическими слоями, а большая площадь занята крупными светлыми центрами (рис. 60б). Эти центры образованы врастающими в фолликул сосудами с набухшим многорядным эндотелием. Вокруг большинства сосудов и в их стенке наблюдается отложение гиалина в виде концентрических полос (рис. 60в). Иногда видны фолликулы, полностью замещенные гиалиновыми массами. Однако на серийных срезах в большинстве случаев можно определить место вставания сосуда в фолликул (рис. 60г). Межфолликулярная зона состоит из зрелых лимфоцитов, возможна примесь плазматических клеток, эозинофилов.

Следует отметить, что ангиофолликулярную лимфому по гистологическому строению можно разделить на два вида: образования, в которых обилие сосудов отмечено как в светлых центрах, так и в межфолликулярной зоне, и образования, в которых сосудисто-гиалиновые структуры отмечены только в центре фолликулов. Именно ангиофолликулярная лимфома второго типа более всего напоминает тимому. Сосудисто-гиалиновые структуры имеют сходство с тельцами Гассала или с очаговыми скоплениями эпителиальных клеток в тимомах со значительным количеством лимфоцитов. При дифференциальной диагностике ангиофолликулярной лимфомы с тимомой необходимо учитывать, что в центре гиалиновых масс всегда определяются сосуды.

Прогноз при этом заболевании, как уже было сказано, благоприятный. Ангиофолликулярная лимфома характеризуется медленным, но неуклонным ростом на протяжении многих лет, может достигать больших размеров. Сдавнение жизненно важных органов в переднем средостении, сопутствующие воспалительные процессы часто затрудняют радикальное удаление образования. Однако доброкачественный характер процесса делает достаточным минимальный объем операции. Частичное удаление не

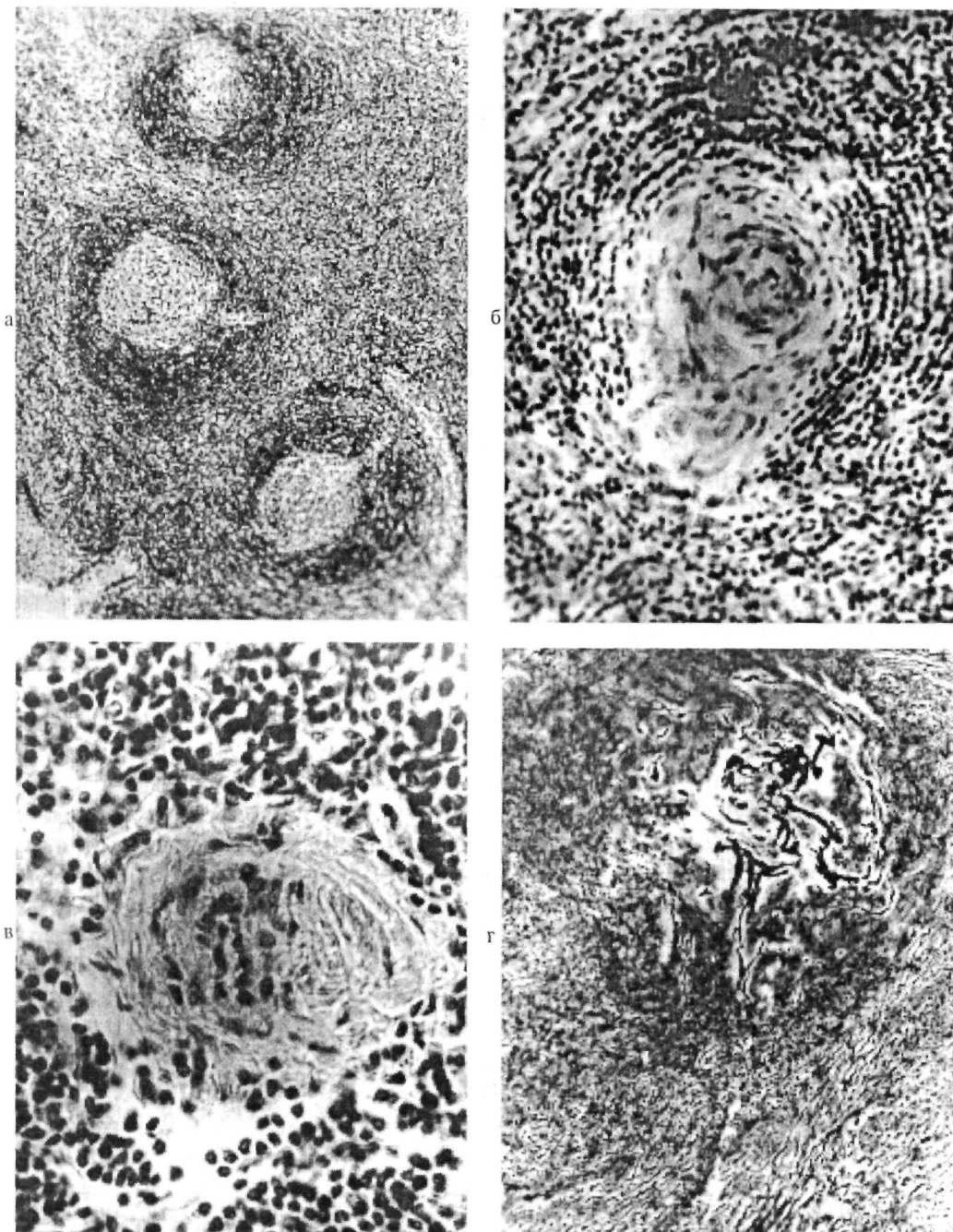


Рис. 60. Ангиофолликулярная лимфома вилочковой железы.

а — множественные фолликулы по всей площади новообразования.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

б — гистологическое строение фолликула: светлый центр и располагающиеся по периферии концентрическими слоями зрелые лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ .

в — отложения гиалиновых масс в стенке сосуда. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 180$ .

г — вращение сосуда в фолликул. Импрегнация серебром по Футу.  $\times 120$ .

ведет к стимуляции дальнейшего роста. Рецидивы описаны лишь в единичных случаях. Заслуживает упоминания тот факт, что ангиофолликулярная лимфома не переходит в какой-либо вид злокачественной лимфомы.

## 6.2. КИСТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кисты вил очковой железы могут локализоваться как в зоне ее обычного расположения, так и в других областях, там же, где эктопированные тимомы (Graeber G. et al., 1984). Размеры кист вариабельны, в отдельных случаях они достигают довольно крупных размеров (до 14—15 см в поперечнике). Однокамерные кисты встречаются редко. Как правило, это многокамерные образования с опалесцирующим жидким содержимым в просветах полостей. Стенка кист и перегородки представлены рыхловолокнистой соединительной или фиброзной, местами гиалинизированной тканью, содержащей островки типичной паренхимы вилочковой железы, дифференцированной на корковую и медулярную зону с наличием телец Гассала. Эпителиальная выстилка кистозных образований разнообразна (рис. 61а). Это может быть многорядный, однорядный цилиндрический, иногда реснитчатый, эпителий, а также кубический или уплощенный. При этом выстилка может быть различной не только в отдельных камерах, но и в пределах одной.

Характерным для кист вилочковой железы является наличие в отдельных камерах глубоких щелевидных инвагинаций (рис. 61б), отходящих от основного просвета в толщу стенки. Эти инвагинации также имеют эпителиальную выстилку и обычно окружены островками ткани вилочковой железы.

Помимо этого, в островках ткани вилочковой железы встречаются тубулярные структуры различного калибра, также выстланные кубическим, цилиндрическим или уплощенным эпителием и содержащие в просвете ацидофильные массы. Отдельные из этих тубулярных структур могут сообщаться с просветом кисты.

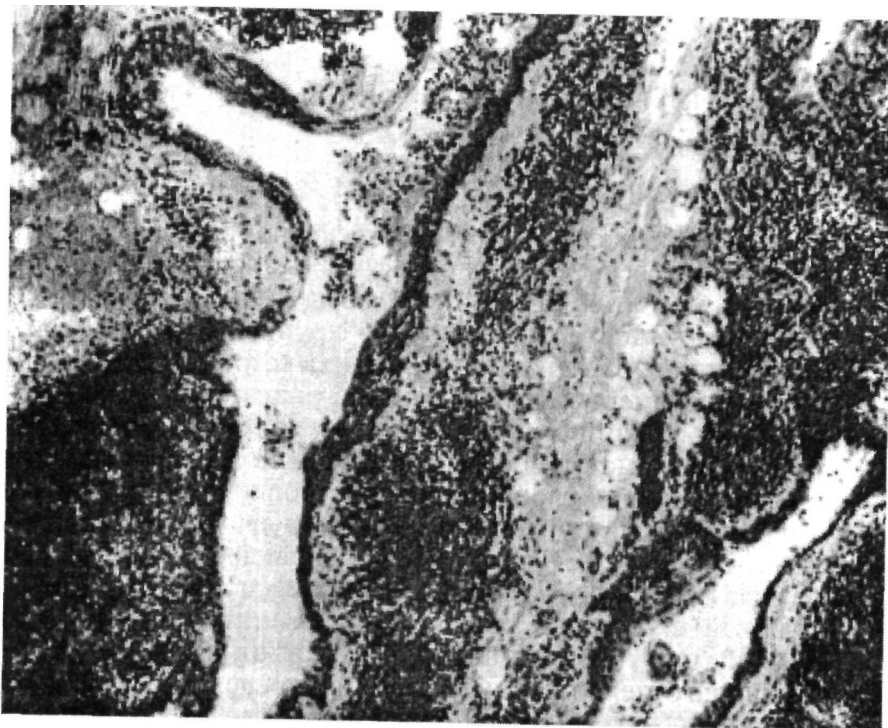
Следует помнить о том, что кистозные новообразования вилочковой железы нередко сочетаются с поражением ее лимфогранулематозом (Shier K., 1981).

## 6.3. ЛИПОМА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМОЛИПОМА)

Судя по имеющимся в литературе описаниям (Агеев А.К., 1973; Саркисов Д.С., Галил-Оглы Г.А., 1993) липому вилочковой железы очень сложно отличить от ложной гипертрофии органа при избыточном разрастании жировой ткани у лиц среднего и пожилого возраста.

Липомы представляют собой крупные бугристые инкапсулированные образования диаметром до 10 см. В некоторых случаях они могут достигать очень больших размеров и массы (до 6 кг). На разрезе ткань желтого цвета с узкими серыми прослойками.

При гистологическом исследовании липомы состоят из зрелой жировой ткани, разрастающейся в пределах капсулы вилочковой железы



а



б

Рис. 61. Кисты вилочковой железы  
а - многорядная выстилка кисты. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 120$   
о - щелевидная инвагинация стенки кисты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .

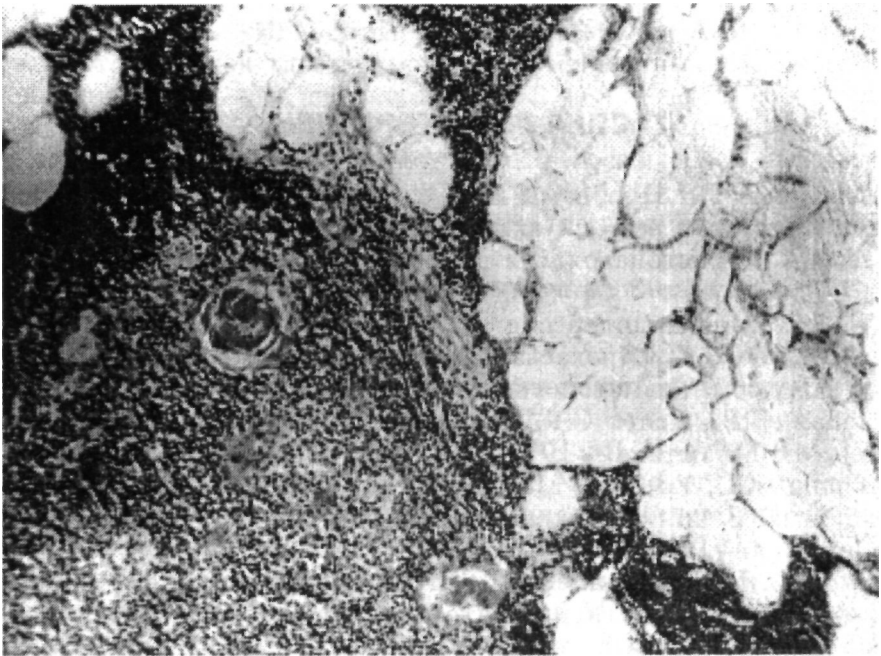


Рис. 62. Липома вилочковой железы. Окраска гематоксилином и эозином. хЮО.

по ходу междольковых септ и ВПП. Среди жировой ткани разбросаны мелкие островки паренхимы вилочковой железы с тельцами Гассалья (рис. 62). В большинстве случаев ткань железы выглядит атрофированной. Признаки опухолевой трансформации не отмечаются.

Липомы вилочковой железы являются доброкачественными новообразованиями и после удаления не рецидивируют.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии//М., Медицина.—1984.
- Агеев А.К. Гистопатология вилочковой железы человека //Л., Медицина.—1973.
- Адо А.Д. Общая аллергология//М. Медицина.—1970.
- Алскбсрова З.С., Прокаева Т.Б. Вилочковая железа при системной красной волчанке//Ревматология.—1986.—3.—с.44—48.
- Алешин Б.В., Генес С.Г., Вогралик В.Г. Руководство по эндокринологии//М., Медицина.—1973.
- Алешин Б.В., Ус Л.А., Мачкаева Л.Б. Роль тимуса в патогенезе тиреотоксикоза//В кн.: Эндокринология/Под ред. В.П.Комиссаренко.— Киев, Здоров'я,—1980.—с.61—65.
- Арион В.Я. Выделение, физико-химические свойства и биологическая активность Т-активина//Итоги науки и техники/Серия «Иммунология»,—М., 1982.—10.—с.45—56.
- Арион В.Я., Ковальская А.И., Лопухин Ю.М. //Бюлл. эксп. биол.—1984.—9.—с.354—56.
- Бабский В.И., Забелин В.А. Особенности диагностики и клинического течения злокачественных лимфом в зависимости от локализации первичного очага опухоли//Тез.докл.научно-практ. конф.—Л., 1988.—с.248.
- Бакулев А.Н., Колесникова Р.С. Хирургическое лечение опухолей и кист средостения//М. Медицина.—1967.
- Белецкая Л.В. Антитела к миоидным клеткам тимуса у больных миастенией гравис//Бюлл.эксп.биол.—1972.—2.—с.73—75
- Белецкая Л.В., Гнездицкая Э.В. Гетерогенные антигены тимуса//Иммунология.—1980.—4.—с.89—92.
- Бернет Ф. Клеточная иммунология//М. Мир.—1971.
- Встшев П.С. Диагностика, хирургическое лечение и прогноз результатов у больных генерализованной миастенией//Дисс. доктора мед. наук.—М.—1991.
- Вишневский А.А., Адамян А.А. Хирургия средостения//М. Медицина.—1977.
- Вихерт А.М., Переслегин И.А., Галил-Оглы Г.А., Порошин К.К. Опухоли мягких тканей//М., Медицина.—1969.
- Вылков И. Патология лимфатических узлов//София. Мед. и физкульт,—1980.
- Галил-Оглы Г.А., Порошин К.К., Алипченко Л.А., Крылов Л.М. Опухоли вилочковой железы//Арх.патологии.—1980.—11. с.6—16.
- Галил-Оглы Г.А., Харчэнко В.П., Алипченко Л.А. Первичные опухоли вилочковой железы//Сб. науч.тр.«Физиология и патология тимуса»/Под ред. В.В.Серова.—М., 1ММИ,—1986,—с.77—81.

Галил-Оглы Г.А., Ингберман Я.Х., Берщанская А.М. Сравнительная ультраструктурная характеристика эпителиальных клеток вилочковой железы и тимом//Арх. патологии.—1988.— 9. — с.51—60.

Галил-Оглы Г.А., Саркисов Д.С. Опухоли вилочковой железы//Рук. по пат. ан. диаг-ке опух.чел./Под ред. Н.А.Краевского, А.В.Смолянникова, Д.С.Саркисова.—М, Медицина.—1993.— Том 2.— с.372—405.

Галустян Ш.Д. Строеие зобной железы в свете экспериментального анализа//М., Медгиз.—1949.

Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни//М., Медицина.—1982.

Гехт Б.М., Голубков В.А., Никитин С.С. и соавт. Клиническая характеристика иммунологических расстройств при опухолевом и неопуховом поражении тимуса у человека//Сб.науч.тр. «Физиология и патология тимуса»/Под ред. В.В.Серова. М.,1 ММИ—1986.—с.61—66.

Глушков В.М., Иванов В.В., Яценко В.М. и соавт. Моделирование процесса адаптационного перераспределения и восстановительного накопления лимфоцитов вилочковой железы//Киев. —1982.

Гнездицкая Э.В., Белецкая Л.В., Ипполитов И.Х., Шагал Д.И. Изучение связанных иммуноглобулинов классов М, А и G в тимусе больных миастенией гравис//Бюлл.экспер.биол. —1977.—3.— с.709—712.

Гнездицкая Э.В., Белецкая Л.В., Шагал Д.И. Антитела к антигенам эпителиальной ткани тимуса человека, общим с эпидермисом кожи при злокачественной миастении//Бюлл. экспер.биол—1977. — 1.—с.60—62.

Гнездицкая Э.В., Белецкая Л.В., Ипполитов И.Х. и соавт. Материалы клинического и экспериментального изучения миастении//М., Медицина.—1980.— с.87—91.

Гнездицкая Э.В., Белецкая Л.В., Бухова В.П., Захарова И.А. Выявление секреторного компонента в мембранных структурах тимуса человека//Бюлл. экспер. биол. и мед.—1984.—7.— с.79 —81.

Гольберт З.В., Лавникова Г.А. Опухоли и кисты средостения//М., Медицина. —1965.

Гольберт З.В., Лавникова Г.А., Франк Г.А. Морфогенез рака (предрак, прединвазивный и ранний инвазивный рак).//В кн.: Ранняя онкологическая патология.—М., Медицина.—1985. —с.56—74.

Грачева К.Н., Одиноква В.А. //В сб.: Проблемы эндокринологии.—1969.—5.— с.13—17

Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф. Иммунобиология гормонов тимуса//Киев, Здоров'я.—1989.

Гринцевич И.И. Функциональная морфология тимуса при антигенных и неантигенных воздействиях на организм//Дисс. доктора мед. наук.—Л.—1989.

Гусейнов Ш.Г., Курбанов Т.Г., Алиев М.Г. Перспективы применения тималина при патологии тимуса у детей//Иммунология.—1986.—4.— с.78—79.

Гусман Б.С. Иммуноморфология детских инфекций//М., Медицина.—1975.

Ельшанская М.П. Гистопатология тимуса при туберкулезной инфекции//Дисс.доктора мед. наук.—М.—1984.

Епишин А.В. Иммунопатология при заболеваниях щитовидной железы//Клин.медицина.—1983.—10.— с.23—26.

Зайратьянц О.В. Гиперплазия тимуса: классификация, вопросы патологии и морфогенеза, место в патологии человека.//Арх. патологии.—1991.—10.— с.3—12.

Зайратьянц О.В. Патология вилочковой железы и аутоиммунные болезни//Дисс. доктора мед. наук.—М.—1992.

Зайратьянц О.В., Морозов В.Г., Москвичева И.В. и соавт. Выявление иммуномодулирующих полипептидов в клетках тимуса человека иммунофлюоресцирующим методом//Бюлл. экспер. биол. и мед.—1987.—3.— с.327—330.

Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Хавинсон В.Х. и соавт. Патология тимуса при миастении: причина или следствие?//Сов. мед.—1990.—8.— с.18—25.

Зайратьянц О.В., Карташева В.И., Тарасова Л.Р., Тришкина Н.В. Функциональная морфология тимуса при системной красной волчанке// Арх.патологии.—1990.—2.— с.25—31.

Зайратьянц О.В., Хавинсон В.Х., Кузьменко Л.Г. Продукция тимусом иммуномодулирующих полипептидов при его острой инволюции у детей//Арх. патологии.—1990.—1.— с.25—28.

Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Курочкина А.И., Раденская-Лоповок С.Г. Морфометрический анализ неопухолевых изменений тимуса у больных миастенией гравис.//Тез. докл. «Национальной конф. патологов Болгарии».— Варна, 1990.— с.27—28.

Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. и соавт. Морфологическая и клиничко-иммунологическая характеристика двух типов миастении.//Арх. патологии.—1991.—8.— с.22—27.

Ивановская Т.Е. Иммунодефицитные состояния//В кн.: Общая патология человека/Под.ред. А.И.Струкова, В.В.Серова, Д.С.Саркисова.— М.Медицина.—1982.— с.379—388.

Ивановская Т.Е. Иммунная система и ее связь с характером инфекционного процесса у детей//Арх.патологии.—1983.—7.— с.3—35.

Ивановская Т.Е. Значение иммунодефицитных состояний в патологии человека//Арх.патологии.—1983.—И.— с.75—82.

Ивановская Т.Е. Врожденные иммунодефицитные состояния//Арх.патологии.—1990.—6.—с.29—33.

Ивановская Т.Е., Когой Т.Ф., Покровская Л.Я., Хохлова З.Е. О функциональной морфологии вилочковой железы//Арх.патологии.—1968.—10.— с.3—13.

Ивановская Т.Е., Когой Т.Ф., Покровская Л.Я., Хохлова З.Е. К вопросу о секреции вилочковой железы//Бюлл. экспер. биол. и мед.—1971.—4.— с.111—114.

Ивановская Т.Е., Сорокин А.Ф. Морфология тимуса как показатель иммунодефицитных состояний у детей//Арх.патологии.—1978.—9.— с.10—17.

Ивановская Т.Е., Гусман Б.С. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка//М., Медицина.—1981.—Т.1—2.

Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П. Структура тимуса, иммунный статус и патологический процесс//Арх.патологии.—1986.—1.— с.3—9.

Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П. Болезни иммунной системы//В кн.: Патологическая анатомия болезней плода и ребенка/Под ред. Т.Е.Ивановской, Л.В.Леоновой.—М., Медицина.—1989. —Т 2.— с. 161—182.

Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология//М., Медицина.—1990.—Т. 1,2,3

Кемилева З. Вилочковая железа//М., Медицина.—1984.

Ковальская Н.И., Арион В.Я., Бреусов Ю.Н. Влияние длительного введения Т-активина на структуру тимуса//Бюлл.эксперимент.биол.—1984.—1.— с.101—102.

Комиссаренко В.П., Валуева Т.К., Малышев В.А. Иммуно-эндокринные аспекты гомеостаза//В сб.: Эндокринология/Под ред. В.П. Комиссаренко.—Киев, Здоров'я.—1980.—10.— с.3—13.

Копьева Т.Н. Морфология вилочковой железы и скелетных мышц при миастении//Дисс. канд. мед. наук.—М.—1967.

Копьева Т.Н., Секамова С.М., Шкроб О.С, Абдуллаев И.К. Морфология вилочковой железы при миастении у детей// Сб. науч. тр.«Физиология и патология тимуса»/Под ред. В.В.Серова —М., 1 ММИ.—1986.— с.69—74.

Копьева Т.Н., Секамова С.М. Морфология вилочковой железы при миастении у детей//Журн. невропатол. и психиатр.—1990.—9. — с. 13—17.

Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система//Л., Медицина.—1988.

Краевский Н.А., Смольяников А.В., Франк Г.А. Предрак. Дисплазия и рак//В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека.—М., Медицина.—1993.—Т. 1.— с.62—74.

Кузин М.И., Шкроб О.С, Голубков В.А., Соколов А.Л. и соавт. Опухоли вилочковой железы с миастеническим синдромом//Хирургия.—1983.—4.— с.11—15.

Кузин М.И., Шкроб О.С, Тодуа Ф.И., Ветшев П.С. и соавт. Диагностика и лечебная тактика при опухолевом поражении вилочковой железы у больших миастенией//Хирургия.—1988.—11— с.72—76.

Кузин М.И., Шкроб О.С, Ветшев П.С. и соавт. Спленэктомия в лечении тяжелой генерализованной миастении.//Сов. мед.—1990.— 8.—с.95—99.

Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Мазурин Н.А. Особенности анамнеза, соматического и нейро-психического статуса у детей первого года жизни с тимомегалией/Шедиатрия.—1985.—8. — с. 26—29.

Кузьменко Л.Г. Синдром увеличенного тимуса у детей первых лет жизни//Дисс. доктора мед. наук.—М.—1988.

Кузник Б.И., Васильев Н.В., Гусейнов Ш.Г., Кальбиева Б.М. Влияние тималина на активность гипофизарно-надпочечниковой системы //Тез. докл. конф.«Роль пептидных биорегуляторов в регуляции гомеостаза» —Л.—1987.— с.56—57.

Курбанов Т.Г., Алиев М.Г. Физиология и патология вилочковой железы//Баку. Азернешр.—1983.

- Курбанов Т.Г., Алиев М.Г., Гусейнов Ш.Г. Иммуногенез, гомеостаз и неспецифическая реактивность организма—М., Медицина.—1989.
- Лайсек Р., Барчи Р. Миастения; пер. с англ./М., Медицина.—1984.
- Лашене Я., Сталиорайтите Е. Эндокринные железы новорожденного (функциональная морфология)//Вильнюс, Минтис. 1969.— с. 196—229.
- Линднер Д.П., Арион В.Я., Потерий М.А. Структурные доказательств иммунорегуляторных свойств Т-активина//Иммунология. —1985.— 5.— с.51—55.
- Лопухин Ю.М. Клинический опыт коррекции иммунной системы активным фактором тимуса (Т-активином)//Итоги науки и техники.Серия «Иммунология» —М.—1982—Т. 10.— с.30—44.
- Лушников Е.Ф., Загребин В.М. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития//Арх.патологии.—1987.—2.— с.84—90.
- Лямперт И.М. Этиология, иммунология и иммунопатология ревматизма//М. Медицина. —1972.
- Лямперт И.М. Иммунопатологические механизмы, имеющие значение при возникновении аутоиммунного процесса/УВестник АМН СССР.—1988.—5.— с.12—19.
- Мартынова Н.И., Смирнова В.В., Сапелкина Л.В. и соавт. Сахарный диабет как манифестная форма полигландулярной недостаточности у детей//Педиатрия.—1987.—3.— с. 16—21.
- Миллер Дж., Дукор П. Биология тимуса//М., Мир.—1967.
- Мовэт Ш. Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность//М.Медицина —1975.— с.279—309
- Нарычев А.А. Токсический зоб//М., Медицина. —1971.
- Насонов Е.С., Сура В.В. Взаимосвязь аутоиммунной и иммунокомплексной патологии: современное состояние проблемы//Тер.арх.—1984.—10.— с.4—10.
- Насонова В.А. Системная красная волчанка//М., Медицина. 1972.
- Никольский И.С, Гриневич Ю.А., Бендюг Г.Д. и соавт. Действие кортикостероидов на секрецию тимусного сывороточного фактора и содержание мастоцитаффинных лимфоцитов у крыс//Проб. эндокрин.—1985.— 3.— с.82—85.
- Одинокова В.А., Санович Е.Я., Гуревич Л.Е. Секретция вилочковой железы при миастении//Сов. мед.—1988.—4.— с.22—25.
- Переслегин И.А. Лучевая терапия злокачественных опухолей средостения//М., Медицина. —1959.
- Петерсон Б.Е. Опухоли средостения//В кн.: Клиническая онкология/М., Медицина. —1971.—с.59—71.
- Петров Р.В. Иммунология//М., Медицина.—1987.— с.298—313.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Михайлова А.А. Контроль и регуляция иммунного ответа//Л.Медицина. —1981.
- Петров Р.В., Ордатовская И.В. Эпидемиология иммунодефицитов//Серия: Медицинская генетика и иммунология.—М.—1988. вып.3.
- Пирогов А.И., Поддубный Н.К., Полоцкий Б.Е., Симакова Л.С. Сравнительные оценки хирургических методов диагностики и пункци-

онной биопсии злокачественных опухолей переднего средостения//Сов. медицина.—1979.—4.—с.62—67.

Пол У. Иммунология.//М., Мир.—1987.

Сапин М.Р., Юрина Н.А., Этинген Л.Е. Лимфатический узел//М. Медицина.—1978.

Саркисов Д.С. Опухоли вилочковой железы/АРук.по пат.ан.диаг-ке опух.чел./Под ред. Н.А.Краевского, А.В.Смольяникова, Д.С.Саркисова.—М., Медицина.—1982.—с.344—350.

Семенков В.Ф., Афиногенова С.А. Влияние эндогенных глюкокортикоидов на морфологию тимуса и селезенки мышей//Бюлл.экспер. биол. и мед.—1982.—9.—с.107—109.

Семенкова Е.Н. Системные васкулиты//М., Медицина.—1988.

Серов В.В. Иммунопатология/Юбщая патология человека/Под ред. А.И.Струкова, В.В.Серова, Д.С.Саркисова —М., Медицина.—1982.—с.370—379.

Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А. Иммунопатология почек//М. Медицина.—1983.

Серов В.В., Зайратьянц О.В. Успехи и перспективы изучения физиологии, морфологии и патологии тимуса//Клин. мед.—1986.—3.—с.18—26.

Серов В.В., Зайратьянц О.В. Аутоиммунизация: новые факты, спорные вопросы и перспективы изучения//Тер.архив.—1991.—6.—с.4—11.

Серов В.В., Зайратьянц О.В. Аутоиммунизация и аутоиммунные болезни//Арх. патологии.—1992.—10.—с.4—13.

Струков А.И., Грицман АЛО. Иммунное воспаление//В кн.: Морфологические основы иммунопатологических процессов и болезней//Под ред. В.В.Серова.—М., Медицина.—1978 — Т.1.—с.6—54.

Тарасова Л.Р. Тактивин в комплексной терапии системной красной волчанки у детей//Дисс.канд.мед.наук.—М.—1989.

Тареев Е.М. Коллагенозы//М., Медицина.—1978.

Успенский Л.В. Хирургическое лечение миастении //Дисс. докт. мед. наук.—М.—1968.

Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А. Иммуномодуляторное действие фактора тимуса в патологии//Иммунология.—1981.—5.—с.28—31.

Хайтов Р.М., Вербицкий М.Ш. Онтогенез иммунной системы//В кн.: Итоги науки и техники. Сер. Иммунология/Под ред. Р.В.Петрова.—М.—1986.—14.—с.99—141.

Хмельницкий О.К., Зайчик А.Ш., Зубжицкий Ю.Н. Эндокринная система и иммунитет//Арх.патологии.—1983.—11.—с.82—90.

Хмельницкий О.К., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Патоморфологическая характеристика вторичных органов иммуногенеза и нейро-эндокринной системы у тимэктомированных животных при введении иммуномодуляторов//В сб.: Физиология и патология тимуса/Под ред. В.В.Серова.—М.—1986.—с.23—27.

Хмельницкий О.К., Хавинсон В.Х., Жухина Г.Е. и соавт. Цитоморфологическая характеристика гемопоэза и органов иммуногенеза при воздействии пептидов тимуса и костного мозга в условиях депрессии кроветворения//Арх. патоморфологии.—1989.—12.—с.39—45.

Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека// М., Медицина.—1987.

Хэм А., Кормак Д. Гистология//М., Мир.—1983.—Т2.—с. 209—250.

Чеботарев В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза//Киев, Здоров'я.—1979.

Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Клеточные и молекулярные аспекты иммунных процессов//Итоги науки и техники. Сер. Иммунология/Под ред. Р.В.Петрова.—М.—1989.—19.

Черемных А.А. Карциноиды вилочковой железы//В сб.: Тр. Лен. об-ва патологоанатомов.—Л.—1986.—27.— с.36—39.

Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Механизмы формирования и биологическая роль аутоиммунизации//Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней.—Киев, Здоров'я. 1985.— с.3—18.

Шагал Д.И., Коломенская Е.А., Строков И.А., Ипполитов И.Х. Иммунологические и эндокринологические расстройства при патологии тимуса человека//В сб.: Физиология и патология тимуса/Под ред. В.В.Серова.— М.—1986.— с.23—27.

Шальнев Б.И., Петросова В.Н., Сускова В.С. Иммунокоррекция при иммунопатологических состояниях//ВНИИМИ. Серия «Мед. генетика и иммуномодуляция».—М.—1988.—вып.2.

Шальнев Б.И., Петросова В.Н., Сускова В.С. Иммунопатология и иммуномодуляция//ВНИИМИ. Серия «Мед. генетика и иммуномодуляция».—М.—1989.—вып.2.

Шкроб О.С., Ветшев П.С., Зайратьянц О.В., Курочкин А.В. Способ прогнозирования исхода генерализованной миастении после операции тимэктомии//Авторское свидетельство на изобретение от 07.06.90 г. <sup>1</sup> 4836057/14.

Шкроб О.С., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. и соавт. Остаточная вилочковая железа у больных, оперированных по поводу миастении// Хирургия.—1991.—2.— с. 117—121.

Шумейко Н.С. Становление и возрастные преобразования основных структурных компонентов вилочковой железы человека//Дисс. канд. мед. наук.—М.—1979.

Шустеров Б.Г., Салюков Ю.А., Статников А.К. и соавт. Случай ангиофолликулярной гиперплазии перибронхиального лимфатического узла//Вестник рентгенологии и радиологии.—1978. 5.— с.87—90.

Юрина Н.А., Румянцева Л.С. Особенности макро- и ультраструктуры тимуса и его реактивности в постнатальном онтогенезе//В сб.: Физиология и патология тимуса/Под ред. В.В.Серова.—М.—1986.— с.4—7.

Яковлева И.А., Корчмару И.Ф., Параскова А.М. Ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов//Вопр. онкологии.—1973.— 5.— с. 18—24.

Ярилин А.А., Мирошниченко И.В., Рябинина И.Д., Филатов А.В. Исследование миграции предшественников Т-лимфоцитов в тимус и факторов, влияющих на этот процесс//Бюлл.экспер. биол. и мед.—1986.— 10.— с.447—449.

Aleshin B.V., Us L.A., Scobeltsina E.S., Yusfina E.Z. Effect of thymus on the thyroid and pituitary thyrotropic function//Exp.Chn.Endocrin.—1985.—86.—p.41—52.

Andrews P., Boyd R., Shortman K. The limited immunocompetence of thymocytes within murine thymic nurse cells//Eur.J.Immunol.—1985.—15.—p.1043—1048.

Arya S., Gilbert E., Hong R., Bloodworth B. The Thymus//In: Endocrine pathology, general and surgical/Ed. J.Bloodworth.—N.-Y.,etc.—1982.—2 cd.—p.767—833.

Auger C, Monier J., Dardenne M. et al. Identification of FTS on thymus ultrathin sections using monoclonal antibodies//Immunol.Lett.—1982.—5.—p.71—8.

Bach J.-F., Dardcune M., Bach M.-A. Detection of circulating thymic hormone using N-rosette forming cells//Proc. 7th Leucocyte Culture Conf./Ed. F.Daguillard.-L.,1973.—p. 271—287.

Bach J.-F. Thymic factors and immunoregulation: role in autoimmune diseases//Regulation of the immune response/Ed. P.Ogra, D.Jacobs.-N.-Y.,etc—1983.—p.20—29.

Bach J.-F., Dardcune M. Thymus. Physiology//In: Surgery of the Thymus/Ed. J.-C.Givel.-Berlin, etc.: Springer Verlag. —1990.—p.39—45.

Bachcrard G., Lant C. Clinical Neurochemistry//London.—1986.—2.—p.59—263.

Barcia P., Nelson T. Hyperplasia of the thymus and thymic neoplasms in children//Militt.Med. —1979.—144.—p.799—801.

Baud M., Stamenkovic I., Kapanci J. Malignant thymomas: clinicopathologic study of 13 cases//Progress in surgical pathology/Ed. C.Fcnoglio, M. Wolff.-N.Y.:Masson.—1981.—p.129—99.

Beller D., Unanue E. Ia-antigens and antigen-presenting function of thymic macrophages//J.Immunol.—1980.—124.—p.1433.

Benjamin S., McCormak L., Growes L. Primary lymphatic tumors of the mediastinum//Cancer.—1972.—30.—p.708—12.

Bergh N., Gatzinsky P., Larsson S., Lundin P., Ridel B. Tumors of the thymus and thymic region//Ann.Thorac. Surg.—1978.—25.—p.91—112.

Bernatz P., Khusari S., Harrison E., Taylor W. Thymoma: a clinicopathologic study//J.Thorac.Cardiovasc.Surg. —1961.—42.—p.424—44.

Bernatz P., Harrison E., Clagett O. Thymoma: Factors influencing prognosis//Surg.Clin.North.Amer.—1973.—53.—p.885 —92.

Berrih-Aknin S., Morel E., Raimond F. et al. The role of the thymus in Myasthenia Gravis//In: Myasthenia Gravis: biology and treatment/Ed. D.Drachman.-N.Y.,1987.—p.50—70.

Besedovsky H., Rcy A., Sorkin E. Immunoregulation by neuroendocrine mechanisms//In: Neuroimmunology/Ed. P.Beham, F.Spreafice.-N.-Y.,1984.—12.—p.445—450.

Besznyak I., Szende B., Lapi K. Mediastinal tumors and pseudotumors//Budapest: Academiai Kiado.—1984.—p.65—110.

Biggart J., Nevin N. Hyperplasia of the thymus in progressive systemic sclerosis//J.Pathol.Bacteriol.—1967.—93. —p.334—337.

- Bistritzer T., Namir A., Oland G. et al. Severe dyspnea and dysphagia resulting from an aberrant cervical thymus//*Eur. J. Pediatr.*—1985.—144.—p.86—87.
- Blau J. Hassa's corpuscles — a site of thymocyte death//*Brit. J. Exp. Pathol.*— 1973.—54.—p.634—637.
- Bofill M., Janossy G., Willcox N. et al. Microenvironments in the normal thymus and the thymus in Myasthenia Gravis// *Amcr. J. Pathol.*—1985.—119.—p.462—273.
- Le Brigand II., Levasseur Ph., Viranda A. et al. Place de la thymectomie dans le traitement de la myasthenia//*Chirurgie (Paris)*.—1980.—106.— p.590—594.
- Bulloch K. Neuroanatomy of lymphoid tissue: a review//In: *Neural modulation of immunity*/Ed. R. Guilleman, M. Cohn, T. McIntosh.—N.—Y., Raven Press.—1985.—p. 111—114.
- Burnet F. The clonal selection theory of acquired immunity//*Cambridge*.—1959.
- Burnet F. Role of the thymus and related organs in immunity//*Brit. Med. J.*—1962.—2.—p.807—811.
- Burnet F., Mackay I. Lymphocytic structures and autoimmune diseases//*Lancet*.—1962.—11.—p.1030—1033.
- Carlson H. *Endocrinology*//*London*.—1983.
- Carlsson B., Wallin I., Pirskanen R. et al. Different HLA DR—DQ associations in subgroups of idiopathic Myasthenia Gravis//*Immunogenetics*.—1990.—31.—p.285—290.
- Castleman B. Tumors of thymus gland//*Atlas of Tumor Pathology*/Washington: Armed Forces Inst. of Pathol.—1955. Sect. V, Fasc. 19.
- Chen W.-F., Scollay R., Clark-Levis J., Shortman K. The size of functional T-lymphocyte pool within thymic medullary and cortical cell subsets//*Thymus*.—1983.—5.—p. 179—197.
- Clark S. The thymus in mice of strain 129/9 studied with the electron microscope//*Amcr. J. Anat.*—1963.—112.— p.1—33.
- Claudy A., Touraine J., Schmitt D. et al. Thymoma and lupus erythematosus. Report of 3 cases//*Thymus*.—1983.—5. p.209—223.
- Cohen A., Benet J. *Rheumatology and immunology*//*Orlando: Grunc and Stratton*.—1986.
- Cohen I. et al. Tumor of thymus//*Med. Pediatr. Oncol.*—1988.—16.—p.135—141.
- Cohen J.//*Autoimmunity*/Ed. J. Moller.—*Copenhagen: Munksgaard*.—1986.—p.5—21.
- Comsa J., Philipp L., Lonhard U. Effect of thymectomy on the endocrine glands of the rat//*Isr. J. Med. Sci.*—1977. —13.—p.254—362.
- Cruse J., Lewis R. *Autoimmunity: basic concepts: Systemic and Selected organ specific diseases*//*Basel, etc. Karger*.—1985.
- Cumming I., Funder J., Mendelson F. *Intern. Congress of Endocrinology, 6th: Proceedings*.—*Melburn*.—1980.
- Daculsi R., Astier T., Legrad E., Duplan G. Thyminal deoxyribonucleotidyl transferase activity in the regenerating thymus of X-irradiated mice//*Thymus*.—1982.—4.—p.45—55.

Dawkins R. Experimental autoallergic myositis, polymyositis and myasthenia gravis: autoimmune muscle disease associated with immunodeficiency and neoplasia//*Clin.Exp.Immunol.*—1975.—21.—p. 185—201.

De Baets ML, Vriesman D. Autoimmunity to cell membrane receptors//*Surv.Syn.Pathol.Res.*—1985.—4.—p. 185—201.

De Groot L. *Endocrinology*//N.-Y.—1979.—V.1,2,3.

De Vries M., Hijmans W. Deficient development of the thymic epithelium and autoimmune disease in NZB mice//*J.Pathol.Bacter.*—1966.—91.—p.487—496.

Dourov N. Thymus Atrophy and Immune Deficiency in Malnutrition//*The Human Thymus*/Ed.H.Muller-Hermellink.-Berlin, etc.: Springer Verlag.—1986.—p. 127—150.

Drachman D. //In: *Myasthenia Gravis: biology and treatment*/Ed. D.Drachmae—1987.—p.718—724.

El Rouby F., Praz P., Papiernik M. Thymic reticulum in mice//*J.Immunol.*—1985.—134.—p.3625—3631.

Epstein H., Minchell D., Hunt J., Wood G. Ia-positive macrophages bind and internalize viable lymphocytes in murine thymus//*Cll Immunol.*—1985.—95.—p. 15—35.

Fabris N., Mocchegiani E., Mariotti S. et al. Thyroid Function modulates thymic endocrine activity//*J.Clin.Endocr.Metab.*—1986.—62(3)—p.474—478.

Felten D., Felten S., Bellinger D. et al. Noradrenergic sympathetic neural interaction with the immune system; structure and function//*Immunol.Rev.*—1987.—100.—p.225—260.

Fink P., Wiesmanl., Kaplan H., Kyewski B. The immunocompetence of murine stromal cell-associated thymocytes//*Immunol.*—1984.—132.—p.2266—2272.

Franchimont P., Bolla K. Rationale for thymopentin as therapeutic agent in rheumatoid arthritis//*Surv.Immunol.Res.*—1985.—4.Suppl.I.—p.70—75.

Fridman N. The comparative morphogenesis of extragenital and gonadal teratoid tumors//*Cancer.*—1951.—4.p.265—271.

Fujimura S., Kondo T., Jamauchi A. et al. Thymoma: clinical disorders and results of surgical treatment//*J.Jap.Assoc.Thorac.Surg.*—1981.—29.—p.1—8.

Geenen V., Robert F., Fatemy M. et al. Neuroendocrine-immune interactions in N-cell ontogeny//*Thymus.*—1989.—13.—p. 131—140.

Gershwin M., Ikeda R., Krusc W. et al. Age-dependent loss in New Zealand Mice of morphological functional characteristics of thymic epithelial cells//*J.Immunol.*—1978.—12.—p.971—973.

Goldstein G.//*Lancet.*—1966.—2.—p.1164—1167.

Goldstein G., Mackay I. *The Human Thymus*//London, Heinemann.—1969.

Goldstein A., Low T., Zattz M. et al. Thymosins//*Clin. Immunol.Allergy.*—1983.—3.—p. 119—132.

Graeber G., Thompson L., Cohen D. et al. Cystic lesion of the thymus. An occasionally malignant cervical and/or anterior mediastinal mass//*J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*—1984.—87.—p.295—300.

- Gray S., Skandalakis J. Thymus. Embriology and congenital abnormalities//In: Surgery of the Thymus/Ed.J.—C.Givcl. —Berlin, etc,: Springer Verlag.—1990.—p.13—19.
- Grinquette J., Saut J., Crcusy G. et al. //J.Sci.Mcd. Lille.—1979.—97.—p. 313—316, 318—319, 321—322.
- Grob D., Assura E., Brunner N., Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcomc//In: Myasthenia Gravis: biology and treatment/Ed. D.Drachman.—1987.—p.472—500.
- Gunn A., Michic W., Irvine W. The thymus in thyroid disease//Lancet.—1964.—2.—p.776—778.
- Gupta D., Talal N. Immunology of rheumatic diseases//N.-Y.: Plenum Press.—1985.
- Habu S., Kameya T., Tamcoki N. Thymic lymphoid follicules in autoimmune diseases//Keio J.Med.—1971.—20.—p.45—56.
- Hall R., Anderson J., Smart G. Fundamental of Clin. Endocrinology//N.-Y.-3rd Ed.—1980.
- Hammar J. Die normal-morphologische Thymus-forschung im letzten vier tei ljahrhundert. Analyse und Synthese nebst einigen. Worten Zuden Funktionstrage//Leipzig.—1936.
- Henry K. The human thymus in disease with particular emphasis on thymitis and thymoma//In: The Thymus Gland/Ed. M.Kendall.—London.—1981.—p.85—113.
- Hershman J. Hyperthyroidism and hypothyroidism// In: Endocrinology./Ed. H.Carlson, A.Wiley.—London.—1983.—p.51—73.
- Higley H., O'Morchoe C. Morphometric analysis of thymic medullary nonlymphoid cells//Dev.Corp.Immunol.—1984.—8.p.711—714.
- Hirokawa K., Mollurc J., Goldstein A. Age-related changes in localisation of thymosin in the human thymus//Thymus.—1982.—4.—p.19—31.
- Hirokawa K., Saitoh K., Hatakama S. Enzyme histochemical study on human thymus and its age change//Acta.Pathol. Jpn.—1983.—33.—p.275—285.
- Hoffman T. Natural killer function in systemic lupus erythematosus//Arthr.Rheumatol.—1980.—23.—p.30—44.
- Hoffman W., Rcuther P., Schalkc B. et al. Splenectomy in myasthenia gravis: a therapeutic consept//J.Neurol.1985.—232.—p.215—218.
- Hofmann W., Moller P., Momburg F. et al. Struktur des normalen thymus, der lymphofollikularen thymus hyperplasia und dcr thymomc, dargestellt mit lectinen,S-100 protein und keratin antisern und monoklonalen antikorper//Verh.Dtsch.Gcs.Pathol.—1984.—68.—p.504—525.
- Hofmann W., Moller P., Mankc H.-G., Otto H.F. Thymoma. A clinico-pathologic study of 98 cases with special reference to three unusual cases//Path.Res.Pract.—1985.—179.—p.337—353.
- Hofmann W., Moller P., Otto H.F. Thymic hyperplasia: II. Lymphofollicular hyperplasia of the thymus//Klin.Wochencchr.—1987.—65.—p.53—60.
- Hofmann W., Momburg F., Moller P., Otto H.F. Intra and extra thymic B-cells in physiological and pathological conditions. Immunohistochemical study on normal thymus and lymphofollicular hyperplasia of the thymus//Virchows Arch.A.—1988.—412.—p.431—442.

- Hofmann W., Moller P., Otto H.F. Thymus. Hyperplasia. //In: Surgery of the Thymus/Ed.J.-C.Givel.-Berlin, etc.; Springer Verlag.—1990.— p.59—71.
- Hughes G. Systemic lupus erythematosus//London.: Heinemann.—1976.
- Irvine W., Summerling M. Radiological assesment of the thymus in thyroid and other diseases//Lancet.—1965.—1. —p.996—999.
- Irvine W. Endocrinology//Amsterdam.—1980.
- Israel-Biet D., Noel L., Bach M.A. et al.//Clin.Exp.Immunol.—1983.— 30.—p.207—215.
- Itoh T., Hoshono T., Abe K. The fine structure of myoid cells in the human thymus//Arch.Histol.Jpn.—1969.—30.p.207—215.
- Itoh T., Kasanara S., Aizy S. et al. Formation of Hassal's corpuscles in vitro by the thymic epithelium cell like IT-26 R 21 of the rat//Cell Tissue Res.—1982.—226.p.469—476.
- Jacobs R., Rochardso C, Kiley S. et al Effect of thymosin on in vitro immune function in patients with rheumatoid arthritis//Thymic hormones and lymphokines; Basic Chem. and Clin.Appl.-GWUMC Dep.Biochem.-3rd Ann. Spring Symp.-Washington.—1984.—p.79—585.
- Janossy G., Bofill M., Tredosiewicz L. et al. Cellular differentiation of lymphoid subpopulations and their microinvirom//The Human Thymus/Ed. H.Muller-Hermellink.-Berlin, etc.; Springer Verlag.—1986.—p.89—127.
- Jenkinson E. Embriology of lymphoid system//Prog.Allergol.—1981.— 29.—p.2—27.
- Kaplan M. //J.Immunol.—1958.—80.— p.269—272.
- Katz A., Lattes R. Granulematous thymoma or Hodgkin's disease of thymus. A clinical and histological study//Cancer.—1969.—23.—p. 1—15.
- Keller A., Hocholzer L., Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other localition//Cancer.—1972.—29.—p.670—683.
- Keller A., Castleman B. Hodgkin's disease of thymus gland//Cancer.— 1974.—33.—p.211—219.
- Kendall M. Age and seasonal changes in the thymus. The cells of the thymus//In: The Thymus Gland/Ed.M.Kendall.-London.—1981.—p.21—37, 63—85.
- Kendall M., Singh J. The presence of erythroid cells in the thymus gland of man//J.Anat.—1980.—130.—p.183—189.
- Kendall M., van der Wijngaert F., Schuurman H. et al. Heterogenity of the Human thymus epithelial microenviroment at the ultrastructural level// In: Microenviroments in the lymphoid system/Ed. G.Klaus.- Adv.Exp.Med.Biol.—1985.—186.—p. 289—297.
- Kendall M. The syncytial nature of epithelial cells in the thymic cortex//J.Anat.—1986.—147.—p.3—12.
- Kendall M. Thymus. Anatomy//In: Surgery of the Thymus/Ed.J.-C.Givel.-Berlin, etc.; Springer Verlag.-1990.—p. 19 —27.
- Kendall M. Thymus. Histology//In: Surgery of the Thymus/Ed.J.-C.Givel.-Berlin, etc.; Springer Verlag.—1990.—p.27 —39.
- Kingston R., Jenkinson E., Owen G. Characterisation of stromal cell population in the developing thymus of normal and nude mice// Eur.J.Immunol.—1984.—14.—p. 1052—1056.

Kirchner T., Schalke B., Melms A. et al. Immunohistological patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis//Virchows Arch.A.—1986.—52.—p.237—257.

Kirchner T., Tzartas S., Hoppe F. et al. Pathogenesis of Myasthenia Gravis. Ach-R-related antigenic determinants in tumor-free thymuses and thymic epithelial tumors//Am.J.Pathol.—1988.—130.— p.268—280.

Knapp R., Richard D., Payne W. et al. Malignant germ cell tumors of mediastinum//J.Thorac.Cardiovasc.Surg.—1985. —89.—p. 82—89.

Kodama T., Watanabe S., Sato J. et al. An immunohistochemical study of thymic epithelial tumors. 1. Epithelial component//Am.J.Surg.Pathol.—1986.—10.—p.26—33.

Kornstein M. Cortical versus medullary thymomas: a useful morphologic distinction//Human Pathol.—1988.—19.—p. 1338—39.

Kristin H. The Thymus — What's new?//Histopathology.1989.—14.— p.537—548.

Kyewski B., Fathman C, Rouse R. Intrathymic presentation of circulating non MNC antigens by medullary dendritic cells//J.Exper.Med.—1986.—163.— p.231—246.

Lahita R. Systemic lupus erythematosus//N.-Y.: J.Wiley.—1987

Lattes R. Thymoma and other tumors of the thymus; an analysis of 107 cases//Cancer.—1962.—15.—p.1224—60.

Levine G., Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts//Hum.Pathol.—1978.—9.—p.495—515.

Levine G., Bearman R. The thymus//Electron microscopy in human medicine/Ed.J.Johannessen.-N.-Y.: Me Grow Hill.-1980.p.214—215.

Lewis J., Wick M., Scheitaner B. et al. Thymoma: a clinicopathologic review//Cancer.—1987.—60.—p.2727—2743.

Lisak R., Levinson A., Zweiman B., Kornstein M. //In: Myasthenia Gravis: biology and treatment/Ed. D.Drachman.—1987.—p. 12—24.

Lisak R. Myasthenia Gravis//In: Surgery of the thymus/Ed. J.-C.Givel.-Berlin, etc.: Springer Verlag.—1990.p.165—181.

Loning T., Caselitz J., Otto H. The epithelial Framework of the thymus in normal and pathological conditions: immunohistochemical demonstration of any autopsy series//Virchows Arch.B.—1980.—392.—p.7—20.

Mackay I. The nature of autoimmune disease//Autoimmunity and autoimmune diseases/Ed. D.Evered, J.Whelan.-Chichester: J.Wiley.—1987.— p.77—193.

Maggi J., Giacone G., Donaldio M. et al. Thymoma: review of 169 cases with particular reference of result of surgical treatment//Cancer.—1986.—58.—p.765—76.

Makinodan T., Junis E. Immunology of aging//1980. —p.75—99.

Marino M., Muller-Hermellink H. Thymoma and thymic carcinoma//Virchows Arch.A.—1985.—407.—p.119—49.

Martin J. Neuroendocrine regulation of immune response//In: Neuroimmunology/Ed. P.Beham, F.Spreafico.- N.-Y. —1984.—12.—p.433—444.

Marx A., Kirchner T., Hoppe F. et al. Proteins with epitopes of the acetylcholine receptor in epithelial cell cultures of thymomas in Myasthenia Gravis//Am.J.Pathol.1989.—134.—p.865—877.

Mathies H. Rheumatology//Heidelberg: Springer Verlag.—1983.—Band A,B,C.

Michie W., Beck J., Mahaffy R. et al. Quantative radiological and histological studies of the thymus in thyroid disease//Lancet.—1967.—1.—p.691—695.

Miller J. Immunological function of the thymus//Lancet.—1961.—11.—p.748—749.

Miller J., Ducor P. Die biologie des Thymus/AFrancfurt: Acad.Verlag.—1964.

Monden Y., Nakahara K., Nanjo S. et al. Invasive thymoma with myasthenia gravis//Cancer.—1984.—54.— p.2513—18.

Muller-Hermelink H., Marino M., Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors//The Human Thymus/Ed.H.Muller-Hermelink.-Berlin, etc.,: Springer Verlag.—1986.—p.207 —269.

Nabarra B., Andrianarison J. Ultrastructural studies of thymic reticulum//Thymus.—1987.—9.—p.95—121.

Needles B., Kemeny N., Urmacher C Malignant thymoma: renal metastases responding to cis-platinum//Cancer.—1981. —48.—p.223—26.

Nelson D. Diagnosis and treatment of Addison's disease//In: Endocrinology/ Ed. L.De Groot, G.Cahill, W.Odell et al.—N.-Y.—1979.—2.—p.1193—1203.

Newsom-Davies J., Willcex N., Schluep M. et al. //In: Myasthenia Gravis: biology and treatment/Ed. D.Drachman. —1987.—p. 12—27.

Nicholson R. Thymic hyperplasia in thyrotoxicosis//!.Canad.Ass.Radiol.— 1978.—16.—p.264—265.

Nicolas J., Keano A., Kaiserlian D., Thivolet J. Epithelial acell heterogeneity in the guinea pig thymus: immunohistochemical characterisation of four thymic epithelial subsets defined by monoclonal anti-keratin antibodies//Eur. J.Immunol.—1986.—16.—p.457—464.

Nieuwenhuis P., Stet R., Wagenaar J. et al. The transcapsular route: a new way for (self)-antigens to by-pass the blood thymus barrier//Immunol.Today.—1988.—9.—p.372—375.

Nieuwenhuis P., Opstelten D. Functional anatomy of Germinal Centres//Clin.Immunol.immunopathol.—1984.—31.—p.421 —426.

Noriyma S., Shimizu N., Kurita A. et al. A case of adenocarcinoma of the thymus//J.Jap.Assoc.Thorac.Surg. —1989.—37.—p. 133—38.

Null J., Livolsi V., Glenn W. Hodgkin's disease of the thymus (granulomatous thymoma) and myasthenia gravis//Am.J.Clin.Pathol.—1977.—67.—p.—521—25.

Oosterhuis H. Myasthenia Gravis.//Edinburgh, etc,: Churchill Livingstone.—1984.

Oosterom R., Kater L., Rademaker S. How uniuqi is the thymus conditioned media from thymus and tonsil epithelial culture biological activities in T-cell maturation.//Clin.Immunol.immunopathol.—1981.—18.—p. 195—202.

Otto H. Pathologie des Thymus//Spezielle Pathologische Anatomie/ Ed. W.Doerr, G.Scifert, E.Velinger.- Berlin,etc,: Springer Verlag.—1984.— p. 13—17.

Owen M., Rennert M. Endocrine Thymus//Ann.Clin.Lab. Sci.—1979.—9.—p.195—201.

Papiernik M., Nabarra B., Savino W. et al. Thymic reticulum in mice. II. Culture and characterization of nonepithelial phagocytic cells of the thymus reticulum //Eur.J.Immunil.—1983.—13.— p. 147—155.

Pierpaoli W., Kopp H., Muller J. et al. Interdependence between neuro-endocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny//Cell Immunol.—1977.—29.—p. 16 —27.

Pope R., Talal N. Autoimmunity in rheumatoid arthritis//Abtoimmunity; Systemic and selected organspecific disease.-Basel.—1985—p.219—250.

Potter E., Craig J. Pathology of the fetus and infant.-3rd.Ed.//Chicago: Year Book Med.Publ.—1975.—p.321—322.

Raviola E., Karnovsky M. Evidence for a bloodthymus barrier using electron-opaque tracers//J.Exp.Med.—1972.—136. —p.466—473.

Reichert B., Weissman J., Buncher E. Phenotypic analysis of thymocytes that express homing receptors for peripheral lymph nodes//J.Immunol.—1986.—136.—p.3521—3529.

Rice F., Mc Curdy J., Oresje Ch. Leucogenol a thymo-thyroid hormone//Amer.J.Physiol.—1980.—238.—p.E 540—E 542.

Ritter M., Sauvage C, Cotmore S. The human thymus microenvironments: in vivo identification of thymic nurse cells and other antigenically distinct subpopulations of epithelial cells//Immunol.—1981.—44.—p.439—416.

Rose J., Lane C. Thymic enlargement in association with hyperthyroidism//Pediatr.Radiol.—1982.—12.—p.37—38.

Rose N., Mackay I. The autoimmune diseases//Orlando; Academic Press.—1985.

Rosai J., Lima S.C., Husband E.M. Ectopic hamartomas thymoma. A distinctive benign lesion of lower neck//Amer.J.Surg.Pathol.—1984.—148.—p.501—13.

Rosai J., Higa E., Davie J. Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized association//Cancer.—1972.—29.—p. 1075—89.

Rosai J., Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases//Cancer.—1972.—29.—p. 1061—1074.

Rosai J., Levine G. Tumors of the Thymus//Atlas of tumor pathology.-Washington: Armed Forces Inst, of Pathol.—1976.—p.26—33, 133—137.

Rosenow E., Hurley B. Disorders of the thymus. A review//Arch.Intern.Med.—1984.—144.—p.763—770.

Ruchti Ch., Hess M. Other conditions associated with thymic disorder//Surgery of the thymus/ Ed.J.-C.Givel.Berlin,etc,: Springer Verlag.—1990.—p. 199—205.

Salyer W., Eglston J Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases//Cancer.—1976. 37. - p. 229—249.

Sato V., Waksal S., Herzenberg A. Identification and separation of pre-T-cells from nu/nu mice//Cell Immunol.—1976.—24. —p. 173—181.

- Savino W., Dardenne M., Parernik M., Bach J.-F. Thymic hormone-containing cells. Characterization and localization of serum thymic factor in yong mouse thymus//*J.Exp.Med.*1982.—156.—p. 628—341.
- Savino W., Dardenne ML, Bach J.-F. Thymic hormone-containing cells. Evidence for a feedback regulation of the secretion of serum thymic factor by thymic epithelial cells//*Clin.Exper.Immunol.*-1983.—52.—p.7—12.
- Savino W., Hung P., Corrigan A. et al. Thymic hormone-containing cells. Immunohistological detection of metallothionein within the cells bearing thymulin in human and mouse thymuses.//*!.Histochem.Cytochem.*—1984.—32.—p.942—946.
- Savino W., Dardenne M., Marchc C et al. Thymic epithelium in AIDS//*/Amer.J.Pathol.*—1986.—22.—p.302—307.
- Schatz H., Doniach D. Autoimmunity in thyroid disorders//*N.-Y.*—1984.
- Sheiff J., Cordier A., Haumont S. Epithelial cell proliferation in thymic hyperplasia induced by triiodothyronine//*Clin.Exp.Immunol.*—1977.—37.—p.516—521.
- Schlnye M., Christensson B., Willcox N. et al. //In: *Myasthenia Gravis: biology and treatment*/Ed. D.Drachman.-N.Y.,1987.— p.813—816.
- Schmitt D., Monier J., Dardenne M. et al. Cytoplasmic localization of FTS in thymic epithelial cells: an immunoelectronmicroscopical study//*Thymus.*—1980.—2.—p.177—186.
- Schuurman H.-J., Kater L. Thymus. Immunology//In: *Surgery of the thymus*/Ed. J.-C.Givel.-Berlin, etc.: Springer Verlag.—1990.—p.45—57.
- Scollay R. Thymus cell migration: cells migratting from thymus to peripherial lymphoid organs have a «mature» phenotype//*J.Immunol.*—1982.—128.—p. 1566—1570.
- Sell S. Immunology, Immunopathology and Immunity.-3rd Ed.//N.-Y.: Harper.—1980.
- Selye H. Thymus and adrenals in the responce of the organism to injuries and intoxications//*Brit.J.Exp.Path.* —1936.—17.—p.234—248.
- Shier K. The thymus according to Schambacker: medullary duct and reticular epithelium of thymus and thymomas//*Cancer.*—1981.—48.—p.1183—1199.
- Shoham J., Ben-David R., Sanban K. Feed back inhibition of thymic secretory activity in mice treated by thymic extract TP-I//*Immunol.*—1982.—45.—p.31—32.
- Simeone J., McCloud T., Putman C, Marsh Y. Thymoma and systemic lupus erythematosus//*Thorax.*—1975.—30.—p.697 —700.
- Simpson J., Gray C, Michie W., Bach J.-F. The influence of preoperative drug treatment on the extent of the hyperplasia of the thymus in primary thyrotoxicosis//*J.Clin.Exp.Immunol.*—1975.—22.—p.249—255.
- Smith C, Carlsson B., Hammarstrom L. et al. //In: *Myasthenia Gravis: biology and treatment*/Ed. D.Drachman.-N.Y.,1987.— p.816—820.
- Siegler R. The morphology of the thymuses and their relation to leukemia//In: *The thymus in immunobiology: structure, function and role in disease*/Ed. R.Goed, A.Goldstein. -N.-Y., Hoeber, Harper & Rew.—1985.—p.623—655.

- Slimane S., Houllier F., Tucker G., Thierry J. In vitro migration of avian hemopoietic cells to the thymus//Cell Bifler.—1983.—13.— p.1—24.
- Sommers S., Thyroid gland//Endocrine pathology,general and surgical./Ed.J.Bloodworth.-2nd Ed.-N.-Y.: Williams and Wilkins.—1982.—p.155—205.
- Snover D., Lcvinc G., Rosai J. Thymic carcinoma: five distinctive histological variants//Amer.J.Surg.Pathol.—1982. —6.—p.451—70.
- Staber F., Fink H., Sack W. B-lymphocytes in thymus of patients with myasthenia gravis.//New Engl.J.Med.-1975.—292. —p.1032—33.
- Steffcnson K.,Dieperink M, Richman D., Morton L. //In: Myasthenia Gravis: biology and treatment/Ed. D.Drachman.-N.Y.,1987.—p.451—460.
- Steimann G. Changes in the Human Thymus during aging// The Human Thymus/Ed.H.Muller-Hermcllink.-Berlin, etc.,: Springer Verlag.— 1986.— p.43—89.
- Stout A., Murray M. Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes//Ann.Surg.—1942.—116. —p.26—33.
- Sunderstrom C. Tumors of the thymus//Upsala J.Med. Sci.-1975.—80.— p.161—174.
- Swinborne-Sheldarke K., Gray G., Glick A. Thymic epithelial neoplasms//Southern.Mcd.J.—1985.—78.—p.790—800.
- Taylor C, Skinner J. Evidencede for significant hemotopoicisn the human thymus//Blood.—1976.—47.—p.395—399.
- Theofilopoulos A., Dixon F. Murine models of systemic lupus erythematosus//Adv. Immunol.—1985.—37.—p.269—390.
- Tienblau H., Barlow F., Gandhi R. Ectopic thymus: presenting as neck mass//J.Pediatr.Surg.—1984.—19.—p.197.
- Tridente Q: Immunopathology of human thymus//Scmin.Hematol.—1985.—22.—p.56—57.
- Vaeth J., Moskowitz S. Mediastinal Hodgkin's disease//Amer.J.Roentgenol.—1976.—126.— p.123—26.
- Van Ewijk W. Immunohistology of lymphoid and non-lymphoid cells in the thymus in relation to lymphocyte differcntion//Amcr.J.Anat.—1984.—70.—p.643—644.
- Van Furth R, Smith II., Higmanus W. //Immunol.—1966.—11— p.119—121.
- Van Hcrle A., Chopra I. Thymic Hyperplasia in Graves discasc//J.Clin.Endocr. Mctabol.—1971.—32.—p.140—146.
- Van de Wijngaert F., Kendall M., Schuurman II. et al. Hetcrogcnyty of epithelial cells in the human thymus//Ccll Tissue Res.—1984.—237.— p.227—237.
- Verley J., Hollman K. Thymoma: A comparative study of clinical stages histologic feachers and survival in 200 cascs//Cancrcr.—1985.—55.— p.1074—86.
- Vincent A., Whiting P., Schlucp M. et al. //In: Myasthenia Gravis: biology and treatment/Ed. D.Drachman.— N.Y., 1987.— p.106—127.
- Volpe R. Autoimmunity and endocrine diseasc//N.-Y.: Marcel Dckker.—1985.
- Volpe R. Immunoregulation in autoimmune thyroid discasc//New Engl.J.Med.—1987.—316.—p.44—62.

Von Gaudecker B. The development of the human thymus microenvironment//The Human Thymus/Ed.H.Muller-Hermellink. -Berlin, etc.,: Springer Verlag.—1986.—p.2—43.

Wekerle H., Ketelson V., Zurn A., Fulpius B. Interathymic pathogenesis of Myasthenia Gravis: transient expression of AchR on thymus derived myogenic cells//Eur.J.Immunol.—1978.—8.—p.579—581.

Wekerle H., Ketelson V. Thymic nurse cells.Ia-bearing epithelium involved in T-lymphocyte differentiation//Nature. —1980.—283.—p.402—404.

Wekerle H., Muller-Hermelink H. The thymus in Myasthenia Gravis//The Human Thymus/Ed.H.Muller-Hermellink.-Berlin, etc.,: Springer Verlag.—1986.—p. 179—207.

Weetman A., Mc Gregor A., Wheeler M., Hall R. Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves disease//Clin.Exp.Immunol.—1984.—56.—p.330—336.

Wiersbowski-Schmeel A., Helpap B., Totovic V., Grouls V. The thymus in myasthenia gravis: a light and electron microscopic study of case with thymic follicular hyperplasia//Pathol.Res. Pract.—1984.—178.— p.323—331.

Wick M., Weiland L., Scheithaner B., Bernatz P. Primary thymic carcinomas//Amer.J.Surg.Pathol—1982.—6.—p.613—30.

Wick M., Rosai J. Epithelial tumors of the thymus//Surgery of the thymus/Ed.J.-C.GiveL- Berlin,etc.,: Springer Verlag.—1990.—p.79—109.

Williams C.,Lennon V., Momoi H., Howard F. //In: Myasthenia Gravis: biology and treatment/Ed. D.Drachman.-N.Y., 1987.—p. 168—180.

Winchester R. Immunopathology of SLE and related disorders//Springer Sem.Immunopathol.—1986.—9.—p.2—3.

Wolfe J., Wick M., Banks P., Scheithaner B. Clear cell carcinoma of the thymus//Mayo Clin.Proc—1983.—58.—p.365—70.

Yousem S.A., Weiss L.M., Warnke R.A. Primary mediastinal non-Hodgkins lymphomas: a morphologic and immunologic study of 19 cases//Amer.J.Clin.Path.—1985.—83.—p.676—700.

Zatz M., Goldstein A. Thymosins, lymphokines and the immunology of aging//Gerontology.—1985.—31.—p.263—277.