

Статья поступила в редакцию 12.02.2021 г.

Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В.,
Зинчук С.Ф., Селиверстов И.А.

Кемеровский государственный медицинский университет,
ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово, Россия

АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ II)

Огромной загадкой биологии, медицины (в первую очередь, иммунологии) и в частности педиатрии, является вилочковая железа (тимус). И это несмотря на то, что он обращал самое пристальное внимание исследователей на протяжении 4-х и более веков. Только в 20 веке определилось отношение ученых к органу как генератору и регулятору иммунных реакций, участнику производства многих популяций иммунокомпетентных клеток и прочее.

Тимус и в настоящее время рассматривается как производное иммунной системы и, в большей степени, как ее центральный орган. Инфекционные болезни, системные аутоиммунные заболевания, онкология, проблема тканевой несовместимости определяют продолжительность жизни человека и поэтому понятен научный интерес к теме изучения функций иммунной системы и ее центрального органа – вилочковой железы. Сложность изучения заключается в огромном количестве интегральных связей вилочковой железы с другими компонентами иммунной системы, нейроэндокринной, гемопозитической и соединительной тканью, органами (и клетками) обеспечивающими барьерную функцию и т.д. Вычленив из этого континуума функции, непосредственно касающиеся тимуса – это высокотехнологическая задача чрезвычайной сложности.

Интерес педиатров к этой области знаний связан с определенным пониманием онтогенеза человека от рождения до старости, где тимус осуществляет основную роль в антенатальном и раннем постнатальном периоде. Задача данного обзора, по возможности, вычленив и акцентировать внимание на некоторых, на наш взгляд, «белых пятнах» неоднозначной оценки функций, приписываемых вилочковой железе, ее структурам и клеточному пулу.

Ключевые слова: тимус; дети; инволюция вилочковой железы; морфология тимуса

Rovda Yu.I., Minyaylova N.N., Vedernikova A.V., Shmulevich S.A., Shabaldin A.V.,
Zinchuk S.F., Seliverstov I.A.

Kemerovo State Medical University,

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART II)

The thymus gland (thymus) is a huge mystery of biology, medicine (primarily immunology) and, in particular, pediatrics. Despite the fact that it has been calling attention of researchers for over 4 centuries. Only in the 20th century, the attitude of scientists to the organ as to a generator and regulator of immune reactions, a participant in the production and differentiation of many populations of immunocompetent cells, and so on, was determined.

The thymus is now regarded as a derivative of the immune system and, to a greater extent, as its central organ. Infectious diseases, systemic autoimmune diseases, oncology, the problem of tissue incompatibility determine the life expectancy of a person and therefore the scientific interest to the functions of the immune system and its central organ - the thymus gland is understandable. The key challenge of the study is in the huge number of integral connections of the thymus gland with other components of the immune system, microbiome, neuroendocrine, hematopoietic and connective tissues, organs (and cells) providing barrier function, etc. To isolate functions directly related to the thymus from this continuum is a high-tech task of extreme complexity.

The interest of pediatricians in this area of knowledge is associated with a certain understanding of human ontogenesis from birth to old age, where the thymus plays a major role in the antenatal and early postnatal periods. The purpose of this review, as far as possible, is to isolate and focus on some, in our opinion, «white spots» of an ambiguous assessment of morphological transformations and functions attributed to the thymus gland, its structures and cell pool.

Key words: thymus; children; thymic involution; thymic morphology

Способы оценки морфометрических параметров вилочковой железы

Увеличение вилочковой железы (ВЖ) у детей достаточно часто диагностировалось врачами по результатам проведения рентгенографии органов грудной клетки, а степень этого увеличения – с помощью вычисления кардиотимико-торакального индекса (КТТИ). КТТИ по методу J. Gewolb et

al. – это отношение ширины кардиотимической тени у места бифуркации трахеи к поперечному диаметру грудной клетки на уровне купола диафрагмы [1]. КТТИ, равный 0,23-0,26, соответствовал нормальным размерам ВЖ; 0,33-0,37 – тимомегалии (ТМ) I степени; 0,37-0,42 – тимомегалии II степени; КТТИ более 0,42 – тимомегалии III степени [2]. Но данный метод оценки морфометриче-

Информация для цитирования:

 10.24411/2686-7338-2021-10001

Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В., Зинчук С.Ф.,

Селиверстов И.А. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть II) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 4-23.

ских параметров ВЖ не совсем устраивал врачей из-за лучевой нагрузки, отсутствия трехмерного измерения органа, отсутствия возможности мониторинга за динамикой длинника органа.

В литературе имеются сведения о выявлении гиперплазии (тимомегалии) вилочковой железы при проведении компьютерной томографии (КТ) средостения [3]. Недостатком КТ является наличие высокой лучевой нагрузки, что ограничивает применение его в педиатрической практике [3-5]. Ряд публикаций посвящен диагностике объемных образований ВЖ методом КТ: тимом [6-8], тимолипом [9, 10], кист ВЖ [5, 11], аберрантного тимуса [10, 12]. И этот метод, по мнению авторов, является ведущим в диагностике перечисленных вариантов патологии тимуса [13].

Имеются публикации и по использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ). Данный метод не инвазивный, позволяет получать трехмерный характер изображения, не дает лучевой нагрузки, следовательно, может многократно использоваться при динамическом наблюдении. Визуализация при МРТ позволяет получать почти анатомическое изображение ВЖ, с хорошо дифференцируемой тканью ВЖ и окружающей клетчатки. Исследователи отмечают, что данные МРТ более достоверны, чем при КТ [14, 15]. Разработана подробная характеристика ВЖ по данным МРТ в норме и при различных патологических состояниях, в том числе и у детей [14-16]. Единственное ограничение широкого применения в детской практике — это необходимость применения наркоза для купирования двигательной активности ребенка в момент процедуры.

В литературе последних лет имеется достаточно много сообщений о применении УЗИ вилочковой железы в педиатрической практике, авторы которых, в качестве преимуществ данного метода, отмечают его высокую эффективность, безопасность для пациента, отсутствие противопоказаний для исследования, возможность динамического наблюдения за структурой и размерами тимуса, в т.ч. у новорожденных [17, 18]. Эхографическими критериями оценки вилочковой железы являются линейные параметры (длина, ширина, переднезадний размер), на основании которых возможно вычислять массу, объем органа, а после рождения и тимический индекс [19]. Большим преимуществом сонографии над рентгенографией является возможность определения у пациента «уменьшения» размеров тимуса, что может соответствовать гипоплазии и атрофическим изменениям органа в IV-V стадиях так называемой акцидентальной инволюции [20, 21].

В национальном руководстве по лучевой диагностике органов грудной клетки (в т.ч. вилочковой железы) определены показания к ультразвуковому исследованию: неясные аллергические проявления; подготовка к проведению операций или прививок; атипично большой вес ребенка; перенесенные тяжелые заболевания и/или их атипичное течение; рентгенологически выявленное расширение тени

средостения; случаи синдрома внезапной смерти в детском возрасте среди родственников ребенка [22].

В отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные проблеме нормативных параметров ультразвуковой оценки состояния тимуса у детей [9, 13, 21, 23, 24]. Существующая разница сонометрических параметров тимуса в разных регионах, но одинаковых по возрасту группам, вероятно всего, возникает вследствие территориальных, этнических, и экологических особенностей, вариабельности бактериальной и вирусной флоры, условий проживания и других факторов, воздействующих на организм ребенка. Тем не менее, в настоящее время отдельные работы дают представление о региональных нормативных размерах ВЖ с учетом возраста [21, 25, 26]. Однако, общепринятые референсные популяционные значения для вышеуказанных параметров тимуса (масса, объем) у детей не установлены, что значительно усложняет процесс обозначения ТМ, гипоплазии, атрофии как феноменов, выходящих за рамки нормы. Вероятно, по этой причине на данный момент ультразвуковое исследование ВЖ не входит в стандарт обследования здоровых детей [27].

Неоднозначными являются сведения и об экзогенности и структуре ВЖ [23]. Большинство авторов оценивают ее как гомогенное образование, имеющее среднюю или сниженную экзогенность [28-31], с небольшим количеством точечных и линейных включений [26, 29-32]. Исследователи отмечают, что знание нормальной эхоструктуры ВЖ необходимо и для диагностики ее эктопированных долек [31, 33-36]. Другие авторы считают, что экзогенность ВЖ более схожа с таковой печени, сердца, чем с селезенкой и щитовидной железой [13, 37]. Описано повышение экзогенности ВЖ в зависимости от возраста, что связано с эволюционными необратимыми изменениями тимуса (Тм), фиброзом в том числе [19, 28, 38].

Оценку массы и объема тимуса, имеющего многодолевое строение, ряд авторов предлагает проводить по размерам большей доли [17, 19, 28, 39-41]. При этом одни указывают на преобладание размеров левой доли [14], другие — правой доли [19]. Кулагина Н.Н. считает, что более правильно производить расчет объема и массы тимуса суммарно по обеим долям [13].

Железа, при ультразвуковом исследовании, измеряется в трех направлениях (толщина — Т, ширина — Ш и длина — Д). Ориентирами в оценке объема и массы ВЖ у детей первых 2-х лет жизни может служить формула и таблица перцентильных значений ультразвукового сканирования, предложенные Кузьменко Л.Г. и соавт. [25]. Согласно этим данным, массу тимуса (М) определяют по формуле: $M = 0,7 \times Д \times Ш \times Т$; объем (V) по формуле: $V = 0,5 \times Д \times Ш \times Т$. В таблице перцентильного распределения величины, располагающейся в пределах «коридора» 25-75 перцентилей, рассчитывались авторами как референтные; величины

между 25-10-м и 75-90-м перцентилями принимались за I степень гипоплазии тимуса (ГПТ) и тимомегалии (ТМ) соответственно; между 10-5-м и 90-95-м — за II степень ГПТ и ТМ соответственно, а величины ниже 5-го и выше 95-го перцентилей — за III степень указанных отклонений [42].

Нам представляется более удобным использовать термины «гиперплазия ВЖ» и «субатрофия» и «атрофия» ВЖ», если за этими определениями понимать увеличение и уменьшение «клеточности» паренхимы органа. Обоснование этому авторами будет представлено в отдельной главе, посвященной терминологии биполярных трансформаций ВЖ.

Исследование функций ВЖ

Огромным достижением иммунологии была разработка и создание номенклатуры **кластеров дифференцировки** (англ. *cluster of differentiation, cluster designation*; сокращённо *CD*), которая была предложена на 1-й Международной конференции по антигенам дифференцировки лейкоцитов человека (Париж, 1982). Система кластеров дифференцировки применяется в иммунофенотипировании для отнесения клеток к тому или иному типу по представленным на клеточных мембранах молекулам-маркерам. Определение молекул (методом проточной цитометрии), например, на лимфоцитах одной популяции может быть ассоциировано с соответствующими их иммунными функциями. Хотя наличие одного типа CD обычно не позволяет точно определить популяцию клетки (за исключением нескольких примеров), сочетания маркеров позволяют определить её достаточно чётко. По специфике и характеру появления этих маркеров на Т-лимфоцитах можно оценивать функцию ВЖ в процессах их отбраковки, дифференцировки и созревания.

Функцию тимуса количественно сейчас возможно оценивать способом проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем измерения нереплицирующегося круга ДНК, сигнального круга вырезания TCR (sjTREC) в наивных Т-клетках. Более высокое число TREC связано с лучшей функцией тимуса и разнообразием репертуара популяции Т-клеток памяти. А поскольку оценку субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови можно проводить на проточном цитофлуориметре, то выход из тимуса наивных Т-лимфоцитов с CD45RA, CD31 и CD62-лиганд-положительные (так называемых недавних эмигрантов из тимуса — RTE (от recent thymic emigrants) также можно контролировать этим методом [43].

Трансформации вилочковой железы (синдром увеличенной/уменьшенной ВЖ: обозначения, классификация, распространенность, причины, сопряженность с другими клинико-лабораторными феноменами)

1. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей (СУВЖ) и тимомегалия (ТМ)

Когда вопрос касается размеров вилочковой железы (ВЖ), дать утвердительный ответ о прямой обусловленности их возрастом ребенка не всегда представляется возможным. И сегодня эта проблема также остается актуальной, поскольку морфометрические параметры органа (масса, объем) отличаются непостоянством, могут претерпевать достаточно существенные изменения, варьируя в пределах одной возрастной группы [27, 44, 45]. Кузьменко Л.Г. и соавт. [27] утверждают, что тимус (Тм) изменяет свою величину постоянно, но при этом в большинстве случаев он не выходит за определенные рамки своих размеров, оставаясь в пределах «размаха», либо референтных значений...

Интерес исследователей и практикующих врачей (педиатров, эндокринологов, иммунологов, пульмонологов) обусловлен, прежде всего, значительной распространённостью синдрома тимомегалии (ТМ) в детской популяции и его связью с избыточной респираторной заболеваемостью.

Преимущественно за счет высокой вариабельности размеров ВЖ, в работах отечественных и зарубежных исследователей нет однозначной оценки ее биполярных трансформаций. Существует определённая проблема и в терминологии. Для обозначения увеличения ВЖ у детей в медицинской литературе используются следующие определения: тимомегалия (ТМ), гиперплазия тимуса, истинная гиперплазия тимуса, рикошетная гиперплазия тимуса, гипертрофия тимуса, персистирующая тимомегалия, акцидентальная инволюция (АИ), синдром увеличения вилочковой железы (СУВЖ), лимфатико-гипопластическая аномалия конституции (лимфатизм). В некоторых источниках встречается использование таких определений, как: «большой тимус», «маленький тимус» и «тимус средней величины», наряду с понятиями «тимомегалия» и «гипоплазия тимуса» [13, 27]. В отечественной литературе последних лет чаще используется термин «тимомегалия», «акцидентальная инволюция», в англоязычной — более распространено понятие «гиперплазия тимуса», «острая инволюция тимуса», «атрофия тимуса» [26, 44, 47-50].

Термин «тимомегалия», под которым морфологи понимают увеличение объёма и массы тимуса выше предельных возрастных значений с сохранением нормальной гистоархитектоники органа, был предложен в 1970 г. проф. Т.Е. Ивановской [51, 52]. Начиная с 1970 г., этот термин стал широко использоваться как морфологами, так и клиницистами. Зачастую авторы указывают на то, что ТМ сопровождается снижением функции ВЖ, которое определяет неблагоприятное качество жизни этих детей [1, 27, 44, 53-55].

Тимомегалия подразделялась на врождённую (первичную) и приобретённую (вторичную) [52].

Обнаружение ТМ у мертворожденных и у детей первых месяцев жизни позволило предположить существующий врождённый характер процесса [27, 52, 56, 57]. В качестве этиологических факторов, влияющих на подобную трансформацию Тм, отме-

чены различные неблагоприятные внутриутробные воздействия, как в первом триместре беременности, так и в период фетогенеза [13, 52, 58-63]. Большое значение отводилось фактору внутриутробного инфицирования [20, 24, 30, 52, 58-60, 63]. Замечено, что предполагаемая врожденная ТМ сопровождается снижением секреции гормонов на фоне дисфункции нейро-эндокринной системы, гиперплазии лимфоидной ткани, нарушения обменных процессов в сочетании с врожденными аномалиями развития различных органов и систем [20, 52, 64]. Кузьменко Л.Г. рассматривает врожденную ТМ как вариант фетодисплазии, порока развития [20]. Логинова Н.П. так же описывает тесную связь врожденных пороков сердца с морфологическими изменениями тимуса и его сниженной активностью в отношении продукции тимулина и Т-лимфоцитов с кластерами дифференциации CD3+. Так же автор отмечает прямую корреляционную связь между сложностью порока, уровнем тимопоэза и инкрецией тимулина, которые существенно ниже, чем у здоровых детей [65].

В ряде опубликованных работ предполагается наследственный характер тимомегалии [52, 63].

Имеются аналитические данные [50, 55, 66-68] из амбулаторных карт, историй болезни, которые описывают некоторые особенности анамнеза и конституции детей с врожденной СУВЖ и ТМ, а также факторы и маркеры риска их внутриутробного формирования, например такие, как: отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным и онкологическим заболеваниям, наличие хронической патологии носоглотки у кровных родственников [50, 69]; рождение путем кесарева сечения [50, 69]; высокий уровень заболеваний у матерей, таких как анемия (62,4 %), пиелонефрит (28,2 %), ожирение (34 %), йододефицитные состояния (37 %), TORCH-синдром (46 %) [68, 70]; наличие хронической гипоксии у плода в антенатальном периоде, родовой травмы [50, 60, 69];

По данным Матковской Т.В., имеется прямая зависимость между возрастом родителей и развитием ТМ у их детей [44, 71].

Есть мнение, что в основе приобретенной ТМ лежит первичный или вторичный гипокортицизм, который развивается под влиянием различных патологических состояний и заболеваний (адрисонно-болезнь, травмы, воспалительные поражения коры надпочечников или ее разрушение при массивных кровоизлияниях и опухолевом процессе, гипоталамические синдромы при васкулитах, прогрессирующая, нередко окклюзионная гидроцефалия, опухоли головного мозга и др.). При этом отмечается синдром иммунодефицита, сходный с таковым при врожденной ТМ [52].

До сих пор дискутируется вопрос о том, является ли увеличение ВЖ вариантом нормы для детей раннего возраста, или это патология [27, 52, 72].

Красноперова К.Е. [73] рассматривала увеличение Тм у детей раннего возраста при различных неинфекционных воздействиях как проявление

адаптационного синдрома с изменениями обменных процессов и дисфункцией системы иммуногенеза. Другие авторы также считали увеличение ВЖ физиологическим, в процессе той же активной адаптации детского организма, но теперь уже к нестерильным условиям внешнего мира [52, 74, 75]. Брюм Э.Б. рассматривает рентгенологически выявляемое увеличение Тм у детей раннего возраста также как нормальное физиологическое состояние, обусловленное особенностями строения ВЖ [76].

Существует и прямо противоположное мнение, согласно которому ТМ является патологическим состоянием, сопровождающимся иммунодефицитом и нарушением функции нейро-эндокринной системы [44, 77-82]. При этом ТМ относили к числу гетерогенных состояний, при которых увеличение ВЖ могло быть как результатом акцидентальной инволюции (непосредственного нарушения функции Тм), так и результатом вторичных изменений в этом органе, связанных с другими заболеваниями (например, киста тимуса) [83].

В отдельных источниках обсуждались причины увеличения ВЖ и ее стадии (например, I-III) в рамках акцидентальной инволюции, которую рассматривали с позиции теории Г. Селье. [58, 86, 87].

Ерофеева Л.М. полагает, что увеличение ВЖ имеет место в тех случаях, когда масса органа превышает возрастную норму: при отсутствии вирусно-бактериальной инфекции — на 50 % и более; в первые сутки вирусных и бактериальных заболеваний — на 100 % и более; при инфекционно-воспалительных заболеваниях с затяжным течением, после проведения реанимационных мероприятий или лечения стероидами — на 5 % и более [83].

Следует отметить, что сведения о распространенности тимомегалии в детском возрасте достаточно разноречивы. На рентгенограммах органов грудной клетки детей тимомегалию выявляли с частотой от 8,1 % [3] до 80-85 % [88, 89]. По секционным данным, частота увеличенной ВЖ регистрировалась среди мертворожденных плодов 28-42 недель в 36 % случаев, и в 16 % — среди детей, умерших на первом году жизни; у умерших в возрасте от 1 до 5 лет этот процент значительно снижается до 0,2 % [52, 57, 90]. По данным А.В. Тяжкой, ТМ встречается у 12,8 % детей раннего возраста [82]; данным Ю.П. Ткаченко — у 29,9 %; Ш.Г. Гусейнова — у 37,1 % [91]. В работе З.И. Эсмурзевой и соавт. показано, что по результатам УЗИ тимуса частота встречаемости тимомегалии разной степени выраженности у доношенных новорожденных достигает 21,5 %. Частота встречаемости тимомегалии III степени в популяции, по данным автора, не превышает 4 %, а гипоплазии ВЖ III степени — не более 2 % [58].

У мальчиков тимомегалия встречается в 2-2,5 раза чаще, чем у девочек [51, 73, 80]. Имеются данные о самопроизвольной регрессии размеров ВЖ к 3-5 летнему возрасту у 98 % детей [73].

Приводятся доказательства влияния на трансформацию тимуса неблагоприятных факторов окру-

жающей среды и характера вскармливания ребёнка [92-94].

Многие авторы отмечают, что для детей с ТМ характерны определенные конституциональные особенности: нежная бледная кожа, пастозность, обильный рост волос на голове, хорошее развитие подкожно-жирового слоя, слабое развитие мускулатуры, снижение тургора тканей, увеличение поперечных размеров тела, уплощение лицевого черепа и переносицы, укорочение шеи и грудной клетки, удлинение голеней, предплечий и стоп [30, 71, 95, 96]. По данным Л.Г. Кузьменко и соавт., признаки различной степени дизэмбриогенеза отмечаются у 90 % детей с тимомегалией [45, 80]. Другие авторы отмечают у этих детей более высокие показатели роста и массы тела [45, 72, 82, 97], наличие микроаномалий и пороков развития с частотой встречаемости от 23,1 % до 80,9 % [82, 98]. Среди стигм наиболее часто отмечают диастаз прямых мышц живота, готическое небо, дисплазию тазобедренных суставов, пупочную и пахово-мошоночную грыжи [98], среди пороков развития – врожденные пороки сердца и магистральных сосудов [80, 97, 99, 100], пороки развития эндокринной системы, множественные нехромосомные аномалии, биохимические дефекты [77, 80, 101, 102].

У детей с ТМ могут развиваться симптомы сдавления органов средостения в виде сухого кашля, шумного дыхания, набухания шейных вен [44]; гиперплазия лимфоидного аппарата [44, 77, 98, 103], увеличение числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови [71, 103, 104, 105], нарушение функции надпочечников и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [3, 44, 77, 78, 80, 82, 106].

В отечественной литературе есть работы, авторы которых статистически значимо чаще выявляют признаки вторичной надпочечниковой недостаточности со снижением уровня АКТГ, 11-ОКС и кортизола у детей с ТМ [44, 98, 106, 107]. Имеются сведения о наличии у подобной категории детей более частых случаев гипоплазии и атрофии коры надпочечников [44, 77], признаков гиподисфункции щитовидной [44, 77, 81, 107, 108] и половых желез [44, 109]. Представлены работы с регистрацией снижения уровня тимических гормонов в сыворотке крови детей с ТМ и нарушением функции эндокринных органов [44, 54, 80, 97, 110-112]. Все вышеуказанные факты не исключали развития в той или иной степени синдрома полигландулярной недостаточности у детей с подобной трансформацией ВЖ [77, 80, 107, 113].

В обозреваемой литературе уделяется внимание особенностям нервно-психического развития детей с ТМ, для которых характерны малоподвижность, замедленные реакции, высокие сухожильные рефлексы, быстрая утомляемость, снижение процессов внутреннего торможения [80, 118, 133, 137, 138]. Так, например, в работе Л.Г. Кузьменко с соавт. [138], при изучении особенностей нервно-психической сферы у детей раннего возраста с тимомегали-

ей ($n = 90$), было установлено, что среди них преобладают шизоиды (51 %) и гипертимы (33 %). Удельный вес гипертимов составляет 10 %, а здоровых детей – 6 %.

В отечественной педиатрической литературе доминирует точка зрения о том, что ТМ – это иммунодефицитный синдром с преимущественным нарушением Т-клеточного звена [27, 44, 52, 77, 82, 104, 114-117], при котором отмечается снижение уровня функциональной активности Т-лимфоцитов, низкий уровень тимической сывороточной активности и функциональной активности В-клеточного звена иммунной системы [28, 54, 56, 80, 96, 104, 112, 115]. Несмотря на высокое или нормальное содержание В-лимфоцитов, в сыворотке крови при ТМ отмечено снижение количества иммуноглобулинов классов G и A [44, 71, 72, 73, 77, 80, 118]. Уровень иммуноглобулинов класса M может быть как повышенным [119], так и нормальным [118]. Отмечено повышение поглотительной способности нейтрофилов и макрофагов со снижением их переваривающей способности [77, 80].

Замечено, что у детей раннего возраста с тимомегалией статистически значимо снижены все показатели Т-клеточного иммунитета: содержание Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD4+ Т-клеток), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+ Т-клеток), регуляторных Т-клеток (CD4+CD25hi), а также активированных Т-лимфоцитов (CD4+CD25lo и CD3+HLA-DR+). Усиление выраженности этих изменений наблюдалось по мере прогрессирования степени тимомегалии, а Т-лимфопения сопряжена с ослаблением эмиграции Т-клеток из тимуса в периферический отдел иммунной системы. Подобные изменения, по мнению авторов, вызывают функциональный дефицит Т-клеточного звена иммунной системы и могут способствовать проявлению её несостоятельности, особенно в условиях повышенной нагрузки патогенами [120].

Донецкова А.Д. и соавт. [121] трактовали выявленное снижение содержания ТРЭК при тимомегалии у детей как свидетельство ослабления Т-лимфопоэтической функции тимуса. Подобное ослабление эмиграции Т-лимфоцитов вследствие нарушения тимопоэза приводило к компенсаторному усилению гомеостатической пролиферации, которая, в свою очередь, искажала структуру популяции периферических Т-лимфоцитов, что могло привести к развитию аутоиммунных заболеваний в отдаленные сроки. В преклонном возрасте способность ткани тимуса генерировать новые наивные Т-клетки и бороться с новыми угрозами практически отсутствует, что делает человека открытым для инфекционных заболеваний, а вакцинацию – менее эффективной [122, 123].

2. Тимомегалия и часто и/или длительно болеющий ребенок. Лимфатический диатез

Проблема часто болеющего ребенка и реактивности его иммунной системы требует определенной акцентуации. Эта проблема далеко не однозначна,

в её основе чаще лежат социально-экономические, экологические, биологические и др. факторы. Традиционно в Российской Федерации повышенную респираторную заболеваемость связывают с относительно недостаточной иммунной защищенностью ребенка в определенном возрастном периоде (от 1 мес. до 5 лет). Это в большей степени касается организованного детства, где проблема заключается в избыточной инфицированности.

Тем не менее, педиатры выделяют достаточно типичную группу часто болеющих детей, где дети редко бывают здоровыми. У них высокая восприимчивость к переохлаждению, часты ассоциации вирусной инфекции; респираторные заболевания протекают более длительно, а иногда с высоким токсикозом. ОРВИ, бронхиты, отиты, фарингиты, ларинготрахеиты, аденоидиты, синуситы и т.д., в основном **вирусного происхождения** [73, 80, 82, 119], но в ряде случаев осложняются бактериальной инфекцией. Процесс из носоглотки нередко распространяется на среднее ухо, пазухи, бронхи, легочную ткань [2, 71]. Интеркуррентные инфекции редко, но чаще чем в популяции, имеют склонность к генерализованному, молниеносному или рецидивирующему течению с длительным субфебрилитетом [4, 124]. Обследования на респираторный аллергоз и первичные иммунодефицитные заболевания (на доступном уровне) в большей части с отрицательным результатом. Достаточно часто в отечественной и зарубежной литературе встречаются источники, прямым образом указывающие на связь подобной высокой респираторной заболеваемости с синдромом увеличенной вилочковой железы и ТМ. Особенно это касается литературных данных последней трети XX века и начала XXI века [1, 13, 24, 27, 55, 59, 67, 69, 82, 111, 125-132].

У большинства авторов, занимающихся проблемой увеличенной ВЖ, данные относительно связи тимомегалии и заболеваемости схожи: «дети с тимомегалией имеют более высокий инфекционный индекс по сравнению с детьми того же возраста из популяции» [55, 82, 133]. Ластовка И.Н. [130] выявляет более длительную госпитализацию при ОРВИ, более длительный катаральный период, более выраженный интоксикационный синдром, более частое сопровождение ОРВИ синдромом бронхообструкции и бактериальных осложнений, выраженность которых нарастает ($p < 0,04-0,01$) по мере увеличения степени тимомегалии. В этой же работе автор связывает частоту встречаемости молниеносных форм менингококковой инфекции со степенью увеличения тимуса: при I ст. — 14,8 % от общего числа, при II и III ст. — 85,2 %, соответственно.

По данным Якубовой З.Х. и соавт. [55], Тюрина Н.А. [112], Пушко И.А. и соавт. [54], низкая и очень низкая резистентность к бронхолегочной патологии (5-7 и более случаев в год) регистрировались у 45 % детей с тимомегалией, в сравнении с популяцией того же возраста (1-3 года), где этот

показатель был 9 %. Chkhartishvili E [134] связывает наличие тимомегалии с рецидивирующими эпизодами различных состояний, таких как сыпь, дерматит, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, синусит, хронический кашель, гипертрофия аденоидов и миндалин.

Кузьменко Л.Г. и соавт. [111] устанавливают связь высокой респираторной заболеваемости с тимомегалией, низким уровнем лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8. Лукашевич М.Г. и Суразаковой Т.Н. также отмечена высокая частота заболеваемости у детей с увеличением ВЖ. Помимо избыточного уровня респираторной заболеваемости, высокой частоты бактериальных осложнений, ряд авторов отмечают более высокий уровень смертности у данной когорты детей [14, 30, 44]. Так, по данным Ивановской Т.Е. [52], у 37,5 % детей (от общего числа детей с ТМ, поступивших в реанимационное отделение в тяжелом состоянии с различными нозологиями), наступил летальный исход вследствие полиорганной недостаточности. По мнению автора, у детей с увеличением ВЖ II-III ст. (по результатам КТГИ) имеется склонность к обструктивному и судорожному синдромам. В рамках этой темы, Сорокман Т.В. и соавт. [128], анализируя данные о связи размеров тимуса и респираторной заболеваемости, представляют следующую статистику: чаще тимомегалия встречается при обструктивных вариантах поражения респираторного тракта, а именно: при стенозирующем ларинготрахеите и обструктивном бронхите увеличение ВЖ до III ст. встречалось у 75 % и 76,5 % детей соответственно, и у 23,5 % — до I ст. Иная тенденция отмечалась при необструктивных вариантах поражения бронхов: тимус был увеличен до I ст. у 62,5 %, до III ст. — у 37,5 % больных [128].

Пневмонии у пациентов с тимомегалией характеризуются более затяжным и тяжелым течением; это чаще осложненные формы с проявлениями дыхательной недостаточности II-III степени, нейротоксикоза и отека легкого [71, 82, 95, 107]. Дети с тяжелым течением инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, имели значительно более низкий TREC [135]. Kellogg C. и Equils O. [136] предполагают, что измерение функции тимуса с помощью количественного определения TREC может помочь в оценке риска развития у пациента коморбидных состояний, тяжелого течения COVID-19 и других оппортунистических инфекций, а также может предсказать реакцию пациента на вакцинацию.

В литературе также широко дискутируется проблема проведения профилактических прививок детям с ТМ [13, 87, 97, 139-142]. Арязмова В.В. [46] отмечает, что у 55,7 % детей со стойкой гиперплазией были зарегистрированы патологические реакции на вакцинацию (местные у 16,3 %, общие средней и легкой тяжести — у 39,4 %); 59,2 % детей не вырабатывали защитного титра антител к дифтерийному и 53,2 % — к коклюшному компонентам вакцин, включенных в Национальный календарь

профилактических прививок. В работе Кузьменко Л.Г. и Киселевой Н.М. [140] показано, что процесс вакцинации у детей с тимомегалией индуцирует ответ ВЖ (способом оценки в сыворотке крови тимических наивных лимфоцитов — ранних эмигрантов из тимуса, содержащих Т-рецепторные экспозиционные кольца — TREC) на грани запредельного, что может привести к «срыву» ее компенсаторных возможностей.

В целом, I диспансерная группа здоровья выявлялась в 3,5 раза реже у детей с тимомегалией, в сравнении с детьми того же возраста из популяции, по результатам исследования Вычугжаниной Е.Ю. [66].

Сопряженность выше обозначенных синдромов (повышенная заболеваемость и, в первую очередь, респираторного тракта; конституциональные особенности соматотипа и психо-неврологического статуса, дисгормоноз и др.) с феноменом ТМ нашло свое отражение в отечественной педиатрии при разработке целого научно-практического направления об аномалиях конституции (диатезах) и, в частности, лимфатико-гипопластического диатеза (ЛГД) или лимфатического диатеза [30, 53, 91, 103, 126, 143-148].

Обобщенно (в середине 20 века), под «лимфатическим диатезом» подразумевали совокупность таких конституционально обусловленных врожденных и приобретенных морфо-функциональных особенностей соматической, лимфатической, нейро-эндокринной систем организма и его иммунологической реактивности, которые приводят к снижению адаптационных возможностей к обычным воздействиям окружающей среды; предрасполагают (и часто приводят) к тяжелому или хроническому течению воспалительных заболеваний (чаще вирусной этиологии) и иммунопатологическим реакциям. К основным клиническим синдромам при лимфатическом диатезе авторы относили [30, 104, 126]:

- лимфопролиферативный синдром, характеризующийся увеличением групп и размеров периферических лимфоузлов, аденоидной ткани, небных миндалин, гиперплазией фолликулов языка, разрастанием лимфоидной ткани на стенке глотки [121, 143, 149]. У 2/3 детей выявлялось умеренное увеличение паренхиматозных органов (печени и селезенки); увеличение вилочковой железы различной степени (СУВЖ, ТМ) по результатам рентгенологического и/или ультразвукового метода исследования [121, 125];

- повышенную заболеваемость ОРВИ на фоне лимфопролиферативного синдрома, проявляющуюся бронхитами, отитами, фарингитами, ларинготрахеитами, синуситами, аденоидитами; отчасти, осложняющихся бактериальной инфекцией, в т. ч. пневмониями [29, 125, 143, 145, 146];

- гематологический и иммунологический синдромы: относительный и абсолютный достаточно выраженный лимфоцитоз (> 70 %) по результатам гемограммы; снижение уровня антителообразования (IgA, IgM, IgG), низкий уровень тимической сыво-

роточной активности, измененная фагоцитарная активность [125, 126, 139, 150];

- эндокринопатический синдром — «пастозный» хабитус, избыточная масса тела, признаки гипоплазии наружных и внутренних половых органов: фимоз, крипторхизм, гипоплазия матки, влагалища и т.д. Внутри данного синдрома выделяли синдром минералокортикоидной и глюкокортикоидной недостаточности (как наиболее угрожаемый) [53, 77, 97, 145];

- дизонтогенетический синдром — являлся дополнительным синдромом при лимфатическом диатезе и включал три и более стигм дизэмбриогенеза, различные микроаномалии (грыжи, синдактилия, врожденный вывих бедра, гиперстеническая широкая грудная клетка с узкой верхней апертурой и др.) [30]. Кроме того, авторы указывали, что у этих детей чаще встречаются врожденные пороки сердца (ВПС), центральной нервной и мочевыделительной систем. Так, ВПС у данных детей выявлялись в 1,5 раза чаще относительно популяции [44].

При постановке диагноза «ЛГД» или «лимфатический диатез» не было обязательным присутствие всего перечня перечисленных синдромов. В клинической практике наиболее частыми являлось сочетание лимфопролиферативного синдрома с тимомегалией и повышенной респираторной заболеваемости. В то же время, ряд авторов считали, что тимомегалия тоже не всегда постоянный признак [30], а лимфоаденопатия и спленомегалия должны проявляться только в условиях антигенного воздействия [144]. Вместе с тем, Кузьменко Л.Г. предлагает в противовес определению «ЛГД» ввести термин «тимомегалическая конституция» [144] или мегалотимус [27], и обращает внимание на лабильный характер трансформаций тимуса у подобных пациентов, когда не всегда удается зафиксировать его достаточно большие или малые размеры рентгенологическим способом, и альтернативой которому является метод сонографии.

Выше представленный соматотип и стигмальные отклонения в структуре так называемого «лимфатического диатеза» также не обязательное условие. В частности, Л.Г. Кузьменко обращает внимание на то, что детям с врожденной тимомегалией присущ дизрафический статус, проявляющийся либо пороками развития центральной нервной и эндокринной систем, либо нарушением функции этих органов (в той или иной степени), что также сопряжено с их определенным дисморфизмом. А ТМ в подобных случаях является одним из сочетанных симптомов поражения нервной, эндокринной и иммунной систем, которые рассматриваются в рамках нервно-эндокринно-иммунного синдрома с ТМ (НЭИСТМ) [63]. Этот синдром может быть как изолированным, так и сочетаться с другими признаками дизэмбриогенеза и не являться проявлением «лимфатического диатеза». Автор достаточно логично обосновывает и связывает появление такого клинического полиморфизма с нарушением формообразования (органогенеза) на очень ранней стадии

эмбриогенеза, именно, с влиянием семейства генов, определяющих судьбу каждого сегмента эмбриона — Нох-генами (контролирующими экспрессию других функционально взаимосвязанных между собой генов) [63, 151, 152]. Ранее было доказано, что продуцируемые тимусом Т-лимфоциты и нейроны головного мозга экспрессируют один и тот же антиген (Thy-антиген), считавшийся до этого момента специфическим антигеном Т-лимфоцитов. Это открытие явилось важной вехой в изучении взаимодействия иммунной системы с другими структурами организма [63, 153, 154]. Выявлен общий молекулярный «язык» (с помощью медиаторов межклеточного взаимодействия) для обмена сигнальной информацией между клетками, тканями и органами трех указанных систем-регуляторов (нервной, эндокринной, иммунной) [63, 155, 156].

Надо заметить, что у детей с ТМ по истечении определенного времени (например, 3-5 лет) достаточно часто исчезают проявления лимфоаденопатии, нормализуются размеры тимуса, респираторная заболеваемость уменьшается до популяционной, происходит восстановление «иммунного профиля» крови. Тимус как бы «дозревает» качественно, позже по времени выходит на «плато» оптимального функционирования, а затем подвергается возрастной инволюции [144]. Возможно, для такой временной задержки в развитии морфофункционального статуса ВЖ есть определенные причины, например, фетальные и/или генетические. Тем более, если учесть высокую сопряженность этих основных синдромов с элементами соединительно-тканной дисплазии.

Есть наблюдения, что среди детей и взрослых (в прошлом т.н. «лимфатиков») чаще встречаются в будущем онкозаболевания и диффузные заболевания соединительной ткани [144]; они чаще заболевают туберкулезом.

Необходимо отметить, что «лимфатико-гипопластический диатез» (лимфатический диатез) долго выделялся в нашей стране как нозологическая форма, но в самой формулировке диагноза крылось явное противоречие. Определение «диатез», означает «предрасположенность» (греч. *diáthesis*, или предрасположение), хотя при этом имеются синдромы (симптомы), отражающие проявления клинического неблагополучия, т.е. болезни. Данного диагноза нет в МКБ-10, и нет упоминания в зарубежной литературе. Использование этого термина, скорее всего, было связано с его емким содержанием (как скрининговый маркер сопряженных клинических состояний), данью уважения к корифеям развития этого прогрессивного научного направления по изучению конституции человека и ее особенностей (Маслову М.С., Вельтищеву Ю.Е., Кузьменко Л.Г. и др).

3. Микротимус, его обозначение и клинический прогноз

Анализ доступной литературы свидетельствует о том, что большинство исследований посвящено про-

блеме тимомегалии у детей, а факту минимальных органометрических параметров ВЖ не придается должного значения. Хотя предпринимаются попытки обозначить эти состояния как гипоплазия, атрофия, субатрофия, дисплазия, акцидентальная инволюция (IV-V стадии), острая инволюция, синдром малого тимуса (СМТ), случайная инволюция, синдром критически малого тимуса (СКМТ), микротимус [13, 21, 23, 27, 42, 47, 52, 157].

По мнению А.И. Верицкой с соавт. [23], выявление при эхографии ВЖ с резко уменьшенным объемом имеет особое значение, так как точная прижизненная клиническая диагностика очень проблематична. В своей работе авторы употребляют термин «уменьшение размеров вилочковой железы», а диагноз «гипоплазия ВЖ», по их мнению, правомочен только для обозначения возрастной инволюции железы и только после детального микроскопического её исследования.

Кулагина Н.Н. [13], при проведении УЗИ тимуса у 3818 детей (в возрасте от 3 месяцев до 3 лет), выявила у 6 детей (0,15 %) железу, суммарный объем которой был значительно ниже нормального и в динамике не изменялся. При этом, паренхима ВЖ за весь период наблюдения имела повышенную эхогенность и выраженную неоднородность за счет множественных линейных эхогенных включений. Дети имели сложную сочетанную врожденную патологию различных органов и систем, в том числе, хромосомную патологию (у двоих отмечалась транслокация между 5 и 8 хромосомами, делеция 22 хромосомы), что в совокупности дало основание автору квалифицировать состояние тимуса как гипоплазию.

Эсмурзиева З.И. и соавт. [42] расценивают массу тимуса ниже 15 перцентиля у новорожденных как проявление «гипоплазии» органа (разной степени выраженности), обусловленной преимущественно акцидентальной инволюцией.

Бибикова А.А., и соавт. [158] приводят результаты 38 случаев аутопсии детей в возрасте от 0 до 3 лет, умерших от разных причин. Из них, у 17 детей (44,7 %) гистологически была выявлена «гипоплазия тимуса» и у них был отягощенный антенатальный анамнез (внутриутробная инфекция, вредные привычки, пороки развития). У 15 детей (39,4 %) была выявлена «гиперплазия ВЖ», из них: 11 детей (73,3 %) имели тяжелые внутриутробные органические поражения вещества головного мозга и недифференцированную генерализованную внутриутробную инфекцию с поражением легких, печени и сердца; у 4-х детей (26,6 %) — так называемый «синдром внезапной смерти» (на фоне ОРВИ, протекающей с минимальной клинической симптоматикой). «Акцидентальная трансформация тимуса» была выявлена у 6 детей (15,8 %) на фоне тяжелых ОРВИ.

Волковой Г.Е. и соавт. [159] изучены 19 материалов аутопсий новорожденных и мертворожденных детей гестационного возраста 37-41 недели Детской областной больницы г. Калининграда за период

2011-2013 гг. Среди основных причин смерти в данной группе преобладали асфиксия (42 %) и врожденные пороки развития (21,1 %), помимо этого, диагностированы синдром массивной аспирации мекония и вирусная врожденная пневмония. При оценке показателей массы вилочковой железы установили, что средние ее величины составили $10,4 \pm 3,60$ г. Отклонение показателей массы вилочковой железы от условной нормы (15-20 г) в изученной группе детей наблюдалось в 85 % случаев (16 вскрытий; 6 мальчиков, 10 девочек). Во всех наблюдениях отклонения оценивали с учетом массы тела ребенка. Показатели массы тела варьировали в интервале от 2516 до 4192 г, а средняя масса тела детей составила $3178,6 \pm 163,07$ г.

В большинстве случаев (10 аутопсий; 3 мальчика, 7 девочек) зарегистрировано уменьшение массы тимуса, варьировавшей у детей из данной группы в интервале от 1,5 до 9,5 г. Средние показатели массы тимуса в группе из 10 детей с диагностированным уменьшением данного показателя составили $7,9 \pm 0,90$ г.

При 6 вскрытиях зарегистрировано увеличение массы вилочковой железы по сравнению с условной нормой (2 мальчика, 4 девочки); в 3-х случаях из них наблюдалось увеличение массы тимуса более чем на 50 %, а в отдельных наблюдениях масса органа превышала 21,5 г [159].

При анализе 117 протоколов патологоанатомического вскрытия детей в возрасте до 1 года (умерших в стационарах г. Саратова) Мудрак Д.А. и соавт. [160] отмечают факты увеличения ВЖ в 34 % (40 случаев), в основном сопряженных с наличием инфекционной патологии. Морфологические изменения в увеличенной вилочковой железе характеризовались увеличением количества долек тимуса в поле зрения, нарушением дифференцировки слоев долек вилочковой железы за счет увеличения коркового вещества; увеличением количества незрелых тимоцитов в паренхиме органа и замедлением процесса их созревания. В 32 % (37 случаев) это были дети, рожденные в срок, в 68 % (80 случаев) — недоношенные дети.

Данные примеры демонстрируют не совсем однозначную оценку отечественными исследователями морфологических изменений в ВЖ. Нет единодушия в критериях и определениях «тимомегалия», «гиперплазия», «гипоплазия», «акцидентальная инволюция» тимуса. В последних двух примерах авторы ограничиваются только описанием макроскопической и гистологической картины измененной ВЖ, не обозначая ее какими-либо выше названными терминами и определениями. Вероятно, такая позиция связана с чрезвычайной сложностью морфологической интерпретации ВЖ, отсутствием достоверных прижизненных биомаркеров и общепринятых критериев диагностики этих состояний. Например, до сих пор непонятно, почему в одних случаях острой смерти у детей раннего возраста на аутопсии обнаруживают крупный тимус, часто занимающий все переднее средостение, в других — тимус

очень маленьких размеров? Хотя причины в обоих случаях одинаковы. Это чаще всего тяжелая инфекция и смерть, которая сама по себе является шоковым стрессовым фактором. Напрашивается вывод о каком-то врожденном дефекте самого тимуса в одном из этих случаев, если предполагать, что во втором — акцидентальная инволюция. Кузьменко Л.Г. и соавт. [27, 63] связывают некоторые такие случаи с врожденной тимомегалией и первичным иммунодефицитом, как правило, сопряженными с определенным дизрафическим статусом ребенка. Следует подчеркнуть, что при этом, зачастую, не определяется морфологически значимого дизэмбриогенеза. Тем не менее, авторы не исключают развитие фетопатии самой ВЖ, и призывают к разработке биомаркеров, диагностирующих состояние тимуса. Мы солидарны с такой позицией.

Многие зарубежные авторы рассматривают уменьшение объема и массы тимуса (помимо возрастной причины) с развитием острой атрофии [47, 48, 123, 161-163] в условиях любого наступившего стресса [123], например такого, как инфекция, в частности: вируса гриппа А (H1N1) [164], *Streptococcus suis* серотипа 2 [165], других патогенных инфекций [47]; или отлучение ребенка от груди, беременность [123], лечение рака и др. [43]. В остро инволютированном тимусе (атрофии), развившемся в результате заболевания, незрелые и пролиферирующие лимфоидные популяции, присутствующие в нормальной неинволютированной коре, полностью отсутствовали, но кортикальная эпителиальная сеть оставалась практически неизменной даже при увеличении гистологической степени инволюции. В этой корковой строме были обнаружены клетки, экспрессирующие фенотип субкапсулярного и медуллярного эпителия. В субкапсулярной области наблюдалась потеря экспрессии компонентов тимозина $\alpha 1$ и $\beta 4$ без потери эпителиальных клеток [157]. По мнению Пирс Г. [161], нормальное возрастное снижение клеточности тимуса называется инволюцией, тогда как индуцированное снижение клеточной массы, например, на фоне неадекватного питания, стресса или токсичности, представляет его атрофию. Гистологический вид ВЖ в этих различных условиях схож, поскольку конечной точкой является уменьшение кортикальных лимфоцитов и уменьшение долек тимуса.

Учитывая и эту позицию зарубежных исследователей (также неоднозначную) считаем, что до сих пор является актуальным продолжение обсуждения следующих проблем: полярных трансформаций ВЖ (их морфологической и клинической интерпретации), необходимости разработки и внедрения в практику (в протоколы обследования) метода сонографии ВЖ, биомаркеров, выявляющих нарушения функции ВЖ, поиск эффективных методов ее реабилитации (возможно, заместительной терапии), профилактики сопряженных с ней заболеваний и коморбидных состояний.

В данной статье имеет место робкая попытка авторов высказывания своего суждения и его обо-

снования по вопросу терминологии биполярных состояний ВЖ в детской практике, понимая всю сложность данной проблемы в изучении этого загадочного органа.

4. К вопросу о биполярных трансформациях тимуса у детей и связанной с ним терминологии

Как уже отмечено выше, все трансформации ВЖ в раннем возрасте рассматриваются большинством отечественных авторов в рамках так называемой акцидентальной инволюции [27, 166], в основном, как проявление адаптационного синдрома в ответ на стрессовое воздействие [64, 69], или как пограничные состояния, обусловленные морфофункциональной, чаще временной, «незрелостью» органа [167].

Нам представляется более вероятным использовать термины «гиперплазия ВЖ», «субатрофия ВЖ» и «атрофия ВЖ», если за этими определениями понимать увеличение и уменьшение «клеточности» паренхимы органа.

Дословно «гиперплазия» означает «образование», «формирование», «чрезмерное разрастание»; увеличение числа структурных элементов тканей путём их избыточного новообразования (Википедия). Например, гиперплазия эндометрия – это чрезмерное разрастание внутреннего слоя полости матки (в основном, за счет ее железистого эпителия), или гиперплазия тиреоцитов при паренхиматозном эутиреоидном зобе. Ивановская Т.Е., Вербицкая А.И. и соавт. аргументируют отказ от терминов «гиперплазия и гипертрофия ВЖ», поскольку она, как эндокринный орган, должна сопровождаться гиперфункцией, а фактически продукция тимических гормонов при тимомегалии снижена [23, 27, 51, 52].

По мнению других авторов, не всегда гиперплазия органа (в т.ч. эндокринного) должна сопровождаться повышением его функции. В качестве примера можно рассматривать все тот же паренхиматозный эутиреоидный зоб, или доброкачественную гиперплазию предстательной железы на ранних стадиях. За рубежом увеличение ВЖ, которая сохраняет свою организованную структуру, чаще обозначают как «гиперплазия тимуса» или «истинная гиперплазия тимуса» [48, 49, 168, 169]. Это обычно наблюдается у пациентов, восстанавливающихся после стресса [48]. В дополнение к этому, вероятно, следует выделять «стойкую гиперплазию ВЖ», которая упоминается рядом авторов [28]. Так, Сиротина О.Б. [28] наблюдала данный феномен как сочетанный с признаками дизморфогенеза и различной соматической патологией (в 89,9 %), так и изолированно, без симптомов каких-либо определённых заболеваний (11,1 %). В случаях «стойкой тимомегалии», помимо длительного увеличения тимуса (более 6 месяцев), его структура имела среднюю эхогенность и неоднородность в виде тяжистости.

В МКБ-10 «стойкая гиперплазия вилочковой железы» (гипертрофия ВЖ) обозначена рубрикой E.32.0., а аплазия или гипоплазия с иммунодефицитом – рубрикой D82.1. Гипоплазия – это анома-

лия развития, выражающаяся в недоразвитии ткани, органа, части тела или целого организма. Здесь речь идет уже о дефиците клеточных элементов паренхимы (или соединительно-тканного каркаса), составляющих морфо-функциональную основу ткани, органа и т.д., но, как правило, врожденного или наследственного происхождения [42, 48, 169]. Хотя в медицине имеются и исключения из этого правила, например: гипоплазия костного мозга (гипопластическая анемия), гипоплазия (инфантилизм) матки, где наряду с фетальными и наследственными причинами их развития имеет место и губительное воздействие прижизненных факторов (побочное действие медикаментов, интоксикации, стрессы, инфекция, характер питания и т.д.).

Предполагаем, что в случае выявления у ребенка раннего возраста тимуса малой величины («микротимуса»; 27) употреблять термин «гипоплазия тимуса» не всегда корректно, поскольку в последующем возможно не только восстановление морфометрических параметров тимуса, но и превышение их средних статистических величин для данного возраста. Подобная морфологическая изменчивость ВЖ не всегда регистрируется сразу после рождения, и может иметь несколько эпизодов на протяжении 1-5 лет.

Определение «субатрофия» и «атрофия» симантически также связано с уменьшением «клеточности» паренхимы (и других тканевых структур) органа. Это касается и вилочковой железы, у которой подобный патоморфоз (в результате воздействия избыточных стрессовых факторов) описан многими патологоанатомами и клиницистами [48, 169]. Заметим, что именно «клеточность» положена в основу классификации акцидентальной инволюции (АИ) Ивановской Т.Е. [27, 51, 52]. При I-II стадиях АИ в железе нарастает пул лимфоцитов и макрофагов разной степени дифференцировки, при III-IV стадиях начинается его сокращение. В случаях обратимости перечисленных стадий, последующая V стадия заканчивается атрофией, делимфотизацией органа, с полным для него фатальным исходом. Такое завершение акцидентальной инволюции ВЖ Ивановская Т.Е. и соавт. объясняют апоптозом кортизол-чувствительных лимфоцитов, преимущественно корковой зоны, в ответ на стрессовое воздействие.

Все эти стадии (фазы) АИ (особенно IV-V-ю) сложно отнести к «случайной, несущественной» реакции ВЖ на воздействие какого-то стрессора, поскольку этот ответ является фатальным для органа. Такой исход противоречит самому определению «акцидентальная инволюция» (от латинского слова «accidentis» – случайность; или второстепенный, несущественный [Википедия]). На это указывает и Кузьменко Л.Г. с соавт. [27].

За рубежом нередко термин «инволюция ВЖ» означает ее необратимые возрастные изменения [48, 168, 170], а «атрофия ВЖ» – уменьшение объема и размеров вилочковой железы, вызванные любым стрессом (инфекция, сепсис, серьезное хирургиче-

ское вмешательство, онкология, прием стероидов или других иммунодепрессантов и т.д.) [47, 48, 123, 156, 161, 162, 169]. В отечественной медицинской литературе в подобных ситуациях резкого «кол-лапса» ВЖ, помимо «акцидентальной инволюции», редко, но все же встречаются такие определения, как «субатрофия» и «атрофия» органа [171-173]. И если понятие «атрофия» в основном связано с гибелью органа (как, например, при V стадии так называемой акцидентальной инволюции ВЖ), то в смысл «субатрофии» заложен и потенциал обратного развития патоморфоза [117]. В целом, механизмы, лежащие в основе атрофии тимуса, мало изучены [163].

Особенностью ВЖ у детей в ряде случаев является значительная изменчивость и обратимость ее морфометрических параметров, и именно это обстоятельство вступает в некоторое противоречие с терминами «гиперплазия», «суб- и атрофия», которые по определению являются как бы статично-прогрессирующими состояниями. И, все-таки, представление о том, что эта изменчивость связана с гипер-, гипопродукцией клеточного пула в структуре органа, дает возможность оперировать этими терминами в клинической практике, но с определенными поправками. С точки зрения авторов статьи, такими поправками и дополнениями могут быть определения таких качеств, как «реактивность» и «иммунное обеспечение» (достаточное или недостаточное, т.е. иммунодефицит). «Реактивность» для биологических систем — это способность отвечать на воздействие извне. И термины «реактивная гиперплазия тимуса (ВЖ)», «реактивная субатрофия тимуса» не только могут характеризовать изменчивость и обратимость состояния ВЖ (в зависимости от величины и времени воздействия стрессового фактора), но и некоторую суть морфофизиологических трансформаций в данном органе. Понятие «реактивный» не

исключает переход процесса и в необратимую стадию, т.е. в атрофию.

Вместе с тем, понятно предложение Кузьменко Л.Г. и соавт. [27] обозначать трансформации тимуса терминами: мегалотимус, микротимус, подчеркивая, в определенной части, функциональную природу этих изменений (напряжение — перенапряжение — истощение) и сложность прогноза дальнейшей морфологической эволюции органа. Но, поскольку морфология и функционирование любого органа диалектически неотделимы, то все эти состояния (полярные трансформации) должны негативно влиять на отправление функций железой по определению. Так зачастую и происходит. Все зависит от глубины и уровня оценки морфологического субстрата и функционального состояния органа (интегральной или отдельных его функций). И, естественно, наступит время, когда будет дана более точная морфологическая оценка органометрическим трансформациям ВЖ (электронная микроскопия, иммуногистохимия и т.п.) и более точная оценка ее специализированных функций (выявление различных биомаркеров) [63].

Обозначать в настоящее время стадии (степени) увеличения или уменьшения морфометрических параметров ВЖ считаем целесообразным, поскольку эти дополнения дают возможность лонгитудинального наблюдения, изучения, а при необходимости и коррекции сопряженных с ВЖ патологических состояний в зависимости от глубины (степени) ее трансформации.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Gewolb JH, Lebowitz LK, Taeursch HW. Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1979; 95(1): 108-111. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80099-2.
2. Kuzmenko LG. Thymomegaly and Platter's syndrome. *Therapist*. 2002; (2): 33-37. Russian (Кузьменко Л.Г. Тимомегалия и синдром Платтера //Лечащий врач. 2002. № 2. С. 33-37.)
3. Pershin SB, Frenkel' ID, Sidorov VD. Neuroendocrine (hypothalamic-pituitary) regulation of immunogenesis. *Immunology*. 1985; 6(4): 7-10. Russian (Першин С.Б., Френкель И.Д., Сидоров В.Д. Нейроэндокринная (гипоталамо-гипофизарная) регуляция иммуногенеза //Иммунология. 1985. Т. 6, № 4. С. 7-10.)
4. Parker LA, Gaisie G, Scatliff JH. Computerized tomography and ultrasonographic findings in massive thymic hyperplasia. *Clin Pediatr (Phila)*. 1985; 24(2): 90-94. DOI: 10.1177/000992288502400206.
5. Dunne MG, Weksberg AP. Thymic cyst: computed tomography and ultrasound correlation. *J Comput. Tomogr*. 1983; 7(4): 351-355. DOI: 10.1016/0149-936x(83)90057-7.
6. Jablonskij PK, Kuznecov IM. Diagnostics and surgical treatment of diseases of the thymus gland. Sbornik rabot. SPb., 2001. 220-222. Russian (Яблонский П.К., Кузнецов И.М. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний вилочковой железы // Сборник работ. СПб., 2001. С. 220-222.
7. Kissin CM, Husband JE, Nicholas D, Ewersman W. Benign thymic enlargement in adults after chemotherapy: ct demonstration. *Radiology*. 1987; 163(1): 67-70. DOI: 10.1148/radiology.163.1.3823458.
8. Lam WWM, Chan FL, Lau YL, Chau MT, Mok CK. Paediatric thymoma: unusual occurrence in two siblings. *Pediatr Radiol*. 1993; 23(2): 124-126. DOI: 10.1007/BF02012403.
9. Nuruddin R, Daud A. CT and sonographic diagnosis of thymolipoma. A case report. *Australas Radiol*. 1988; 32(4): 497-499. DOI: 10.1111/j.1440-1673.1988.tb02788.x.

10. Shackelford GD, Mcalister WH. The aberrantly positioned thymus – a cause of mediastinal or neck masses in children. *Am J Roentg Radium Ther Nucl Med*. 1974; 120(2): 291-296. DOI: 10.2214/ajr.120.2.291.
11. Kelley DJ, Gerber MR, Willing JP. Cervicomediastinal thymic cysts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997; 39(2): 139-146. DOI: 10.1016/s0165-5876(96)01485-1.
12. Baek C, Ryu JS, Yun J, Chu K. Aberrant cervical thymus: a case report and review a literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997; 41(2): 215-222. DOI: 10.1016/s0165-5876(97)00082-7.
13. Kulagina NN. Thymus gland in young children in normal and pathological conditions according to ultrasound data: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2007. 22p. Russian (Кулагина Н.Н. Вилочковая железа у детей раннего возраста в норме и при патологических состояниях по данным ультразвукового исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 22 с.)
14. Hoeffel JC, Mainard L, Worms AM, Marcon F, Galloy MA. L'hypertrophie thymique chez l'enfant au delà de 2 ans. *Radiology J Cepur*. 1994; 14(1): 9-15.
15. Mainard L, Hoeffel JC, Galloy MA, Worms AM, Derelle J. Interet de la resonance nucleairedansl'exploration du thymus enpediatrie. *La Medicine Infantile*. 1990; 4: 303-307.
16. Laurin S, Williams JL, Fitzsimmons JR. Magnetic resonance imaging of the pediatric thorax: initial experience. *Eur J Radiol*. 1986; 6(1): 36-41.
17. Bahajeddin AM, Kuzmenko LG, Vahrusheva SI. Ultrasound scanning of the thymus in infants. *RUDN Journal of Medicine*. 1995; (1): 62-64. Russian (Бахаэддин А.М., Кузьменко Л.Г., Вахрушева С.И. Ультразвуковое сканирование вилочковой железы у детей грудного возраста //Вестник РУДН. Серия Медицина. 1995. № 1. С. 62-64.)
18. Bosin VJu, Verbickaja AI, Solomin JuA. Comparative evaluation of ultrasound and sectional examination of the thymus gland in children. *Ultrasound diagnostics in obstetrics, gynecology and pediatrics*. 1994; (3): 40-47. Russian (Босин В.Ю., Вербицкая А.И., Соломин Ю.А. Сравнительная оценка данных ультразвукового и секционного исследования вилочковой железу детей //Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 1994. № 3.С. 40-47.)
19. Kuzmenko LG, Maj Bahajeddin A, Neizhko LJu. Ultrasound scanning method in assessing the condition of the thymus gland in young children. *Pediatrics*. 1994; 73(6): 56-58. Russian (Кузьменко Л.Г., Май Бахаэддин А., Неижко Л.Ю. Метод ультразвукового сканирования в оценке состояния вилочковой железы у детей раннего возраста //Педиатрия. 1994. Т. 73, № 6. С. 56-58.)
20. Kuzmenko LG, Smyslova ZV, Agarval RK. The size of the thymus, fetal infection, and congenital malformations. *On-line scientific & educational Bulletin: Health & education in the XXI century*. 2015;17(1):8-14. Russian (Кузьменко Л.Г., Смыслова З.В., Агарвал Р.К. Величина тимуса, внутриутробная инфицированность и врожденные пороки развития //Электронный научно-образовательный Вестник: Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 1. С. 8-14.)
21. Silanteva IV, Rovda Yul, Badyina OS, Khasanova IG. Sonometric parameters of the thymus gland in healthy children and in ill children of the first and second years of life. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2012; 27(1): 103-106. Russian (Силантеева И.В., Ровда Ю.И., Бадина О.С., Хасанова И.Г. Сонометрические параметры вилочковой железы у здоровых и больных детей первыхдвухлет жизни//Сибирский медицинский журнал (Томск). 2012. Т.27, №1.С. 103-106.)
22. Alekseeva TR, Amosov VI, Anikeeva OJu, Balanjuk JeA, Balickaja NV, Beresneva JeA, et al. Radiological diagnosis of the chest organs: a national guide. M.: GEOTAR-Media, 2014. 584 p. Russian (Алексеева Т.Р., Амосов В.И., Анিকেева О.Ю., Баланюк Э.А., Балицкая Н.В., Береснева Э.А. и др. Лучевая диагностика органов грудной клетки: национ. руков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 584 с.)
23. Verbitskaya AI, Solohin JuA, Nazarova NF, Tutuyeva TA, GavriloVA AJ. The echography characteristics of the thymus gland at the children of various age periods. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2001; (3): 34-39. Russian (Вербицкая А.И., Солохин Ю.А., Назарова Н.Ф. Особенности эхографии вилочковой железы у детей в различные возрастные периоды //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 34-39.)
24. Lukashevich MG, Surazakova TN. Thymomegaly and the state of health of children in the first year of life. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016; 61(4): 163. Russian (Лукашевич М.Г., Суразакова Т.Н. Тимомегалия и состоянии здоровья детей первого года жизни //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 4. С. 163.)
25. Kuzmenko LG, Semenihina KN, Neijko LYu, Sarker L, Vahrusheva SI. Estimation of thymus dimension in children of two first years of life by ultrasound scanning. *Pediatrics*. 2002; 81(6): 22-26. Russian (Кузьменко Л.Г., Семинихина К.Н., Неижко Л.Ю., Саркер Л., Вахрушева С.И. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования //Педиатрия. 2002. Т. 81, № 6. С. 22-26.)
26. Voevodin SM. Normal echography and size of the thymus gland in newborns. *Ul'trazvukovaja diagnostika v perinatologii i pediatrii*. M., 1988. P. 51-52. Russian (Воеводин С.М. Нормальная эхография и размеры вилочковой железы у новорожденных //Ультразвуковая диагностика в перинатологии и педиатрии. М., 1988. С. 51-52.)
27. Kuzmenko LG, Smyslova ZV, Kiseleva NM, Bystrova OV, Agarval RK. To the question of the thymus, associated terminology, and health status of children with a large thymus. *J of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2015; 17(4): 97-107. Russian (Кузьменко Л.Г., Смыслова З.В., Киселева Н.М., Быстрова О.В., Агарвал Р.К. К вопросу о тимусе, связанной с ним терминологии и состоянии здоровья детей с большим тимусом //Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 4.С. 97-107.)
28. Sirotnina OB. Clinical and ultrasound characteristics of the thymus in normal conditions and with thymomegaly in young children: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Nabarovsk, 2001. 22 p. Russian (Сиротина О.Б. Клинико-ультразвуковая

- характеристика тимуса в норме и при тимомегалии у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2001. 22 с.)
29. Dvorjakovskij IV, Astaf'ev AR, Markov VA, Sugak AV. The size of the thymus gland in children under 1 year of age (according to ultrasound). *Echography*. 2000; 1(1): 60-63. Russian (Дворяковский И.В., Астафьев А.Р., Марков В.А., Сугак А.В. Размеры вилочковой железы у детей до 1 года (по данным ультразвукового исследования) //Эхография. 2000. Т. 1, № 1. С. 60-63.)
 30. Fedorova MJU. Diagnostics and prognosis of the formation of clinical variants of lymphatism in young children: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Ivanovo, 2000. 23 p. Russian (Федорова М.Ю. Диагностика и прогноз формирования клинических вариантов лимфатизма у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2000. 23 с.)
 31. Han BK, Suh YL, Yoon HK. Thymus ultrasound. I. Intra thymic anatomy in infants. *Pediatr Radiol*. 2001; 31(7): 474-479. DOI: 10.1007/s002470100467.
 32. Voevodin SM. Possibilities of echographic examination of the thymus in a newborn. *Voprosy ohrany materinstva i detstva*. 1980; 25(4): 38-43. Russian (Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденного //Вопросы охраны материнства и детства. 1980. Т. 25, № 4. С. 38-43.)
 33. Hammond DA, Khoury NJ, Haddad MC. Aberrant cervical thymus in an infant: an unusual cause of stridor. *Eur Radiol*. 2000; 10(6): 978-980. DOI: 10.1007/s003300051048.
 34. Han BK, Babcock DS, Oestreich AE. Normal thymus in infancy: sonographic characteristics. *Radiology*. 1989; 170(2): 471-474. DOI: 10.1148/radiology.170.2.2643142.
 35. O'Laughlin MP, Hahta JC, Murphy DJ. Ultrasound examination of extracardiac chest masses in children. *J Ultrasound Med*. 1987; 6(3): 151-157. DOI: 10.7863/jum.1987.6.3.151.
 36. Toma P, Rossi UG. Pediatric ultrasound: part 2. Other applications. *Eur J Radiol*. 2001; 11: 2366-2398. DOI: 10.1007/s003300101063.
 37. Adam EJ, Ignots PI. Sonography of the thymus in healthy children: frequency of visualization, size, and appearance. *Am J Roentgenol*. 1993; 161(1): 153-155. DOI: 10.2214/ajr.161.1.8517295.
 38. Sirotnina OB. Echodensitometry indices of the thymus in young children. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2002; 2: 261. Russian (Сиротина О.Б. Показатели эходенситометрии тимуса у детей раннего возраста //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. № 2. С. 261.)
 39. Dadambaev ET. Method for determining thymomegaly in children. *Pediatrics*. 1985; 64(8): 24-25. Russian (Дадамбаев Е.Т. Способ определения тимомегалии у детей //Педиатрия. 1985. Т. 64, № 8. С. 24-25.)
 40. Aljavi FL, Abdullahodzahev MS, Isakov LA. Thymus sonography in complex examination of frequently ill children. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 1995; 40(3): 20-23. Russian (Аляви Ф.Л., Абдуллаходжаев М.С., Исаков Л.А. Сонография вилочковой железы при комплексном обследовании часто болеющих детей //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1995. Т. 40, № 3. С. 20-23.)
 41. Ulezko EA, Bogdanovich BB, Gleceovich OE. Ultrasound diagnostics of newborn diseases. Moskva-Minsk, 2001. 70 p. Russian (Улезко Е.А., Богданович Б.Б., Глецевич О.Е. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных. Москва-Минск, 2001. 70 с.)
 42. Esmurzieva ZI, Kuzmenko LG, Osadchaya OA, Kask LN. Morphometry of thymus in fetus of different gestational age and term newborns by ultrasound examination. *Pediatrics*. 2015; 94(1): 68-72. Russian (Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г., Осадчая О.А., Каск Л.Н. Морфометрия тимуса плодов различного гестационного возраста и доношенных новорожденных детей по данным ультразвукового исследования //Педиатрия. 2015. Т. 94, № 1. С. 68-72.)
 43. Kellogg C, Equils O. The role of the thymus in COVID-19 disease severity: implications for antibody treatment and immunization. *Hum Vaccin Immunother*. 2020. 1-6. DOI: 10.1080/21645515.2020.1818519.
 44. Matkovskaja TV. To the pathogenesis of thymomegaly in children. *Problems of Endocrinology*. 1988; 34(2): 34-38. Russian (Матковская Т.В. К патогенезу тимомегалии у детей //Проблемы эндокринологии. 1988. Т. 34, № 2. С. 34-38.)
 45. Kuzmenko LG. Thymomegaly in children during the first three years of life: abstr. dis. ... dr. med. sciences. M., 1988. 29 p. Russian (Кузьменко Л.Г. Тимомегалия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. 29 с.)
 46. Arzyamova VV. Features of the vaccination process in children with persistent hyperplasia of the thymus: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2007. 20 p. Russian (Арзамова В.В. Особенности вакцинального процесса у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 20 с.)
 47. Ansari AR, Liu H. Acute thymic involution and mechanisms for recovery. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017; 65(5): 401-420. DOI: 10.1007/s00005-017-0462-x.
 48. Manchanda S, Bhalla AS, Jana M, Gupta AK. Imaging of the pediatric thymus: clinicoradiologic approach. *World J Clin Pediatr*. 2017; 6(1): 10-23. DOI: 10.5409/wjcp.v6.i1.10.
 49. Surgical Pathology Criteria. Stanford Medicine. editor and webmaster Rouse RV. Stanford, 2021. <http://surgpathcriteria.stanford.edu/>
 50. Sukalo AV, Priluckaja VA. Algorithm for examining young children with thymomegaly. *Medicinskaja panorama*. 2003; (1): 24-28. Russian (Сукало А.В., Прилуккая В.А. Алгоритм обследования детей раннего возраста с тимомегалией // Медицинская панорама. 2003. № 1. С. 24-28.)
 51. Ivanovskaja TE. Thymus hyperplasia and thymic-lymphatic status in infants. *Pediatrics*. 1970; 49(1): 22-29. Russian (Ивановская Т.Е. Гиперплазия вилочковой железы и статус тимико-лимфатикус у детей грудного возраста // Педиатрия. 1970. Т. 49, № 1. С. 22-29.)

52. Ivanovskaja TE, Zajrat'janc OV, Leonova LV, Voloshhuk IN. Thymus pathology in children. SPb.: Sotis, 1996. 270 p. Russian (Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. СПб.: Сотис, 1996. 270 с.)
53. Bondarenko TP, Ovcharenko LS, Bondarenko AJa. Features of the endocrine, immune systems and fat metabolism in children with lymphatic-hypoplastic diathesis. *Pediatrics*. 1989; 68(2): 8-11. Russian (Бондаренко Т.П., Овчаренко Л.С., Бондаренко А.Я. Особенности эндокринной, иммунной систем и жирового обмена у детей с лимфатико-гипопластическим диатезом //Педиатрия. 1989. Т. 68, № 2. С. 8-11.)
54. Pushko LB. Clinical and immunological features of acute respiratory diseases in thymomegaly in infants and young children: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1987. 48 p. Russian (Пушко Л.В. Клинико-иммунологические особенности острых заболеваний органов дыхания при тимомегалии у детей грудного и раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 48 с.)
55. Yakubova ZKh, Mirakilova S h. Influence of timomegaliya on the life quality of early age children. *News of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. Department of Biological and Medical Sciences*. 2009; (2): 83-87. Russian (Якубова З.Х., Миракилова Ш. Влияние тимомегалии на качество жизни детей раннего возраста //Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2009. № 2. С. 83-87.)
56. Erofeeva LM. The morphology of the human thymus in childhood. *Advances in Current Natural Sciences*. 2003; (8): 93. Russian (Ерофеева Л.М. Морфология тимуса человека в детские возрастные периоды //Успехи современного естествознания. 2003. № 8.С. 93.)
57. Zajrat'janc OV, Serov VV, Kuzmenko LG. New evidence on thymomegaly and immune deficiency syndrome. Archive of Pathology. 1990; 52(6): 33-39. Russian (Зайратьянц О.В., Серов В.В., Кузьменко Л.Г. Новые данные о тимомегалии и синдроме иммунного дефицита //Архив патологии. 1990. Т. 52, № 6. С. 33-39.)
58. Jesmurzieva ZI. Ultrasound characteristics of the thymus gland of fetuses of different gestation periods and children of the first year of life: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2008. 25 p. Russian (Эсмурзиева З.И. Ультразвуковая характеристика вилочковой железы плодов разных сроков гестации и детей первого года жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 25 с.)
59. Azova MM, Gigani OB, Itkes AV, Kuzmenko LG. Thymomegaly and early infection with Epstein-Barr viruses and cytomegaly. *Children Infections*. 2004. (4): 23-24. Russian (Азова М.М., Гигани О.Б., Иткес А.В., Кузьменко Л.Г. Тимомегалия и раннее инфицирование вирусами Эпштейна-Барр и цитомегалии //Детские инфекции. 2004. № 4. С. 23-24.)
60. Anisimova VP. On the influence of antenatal pathology on the state of the thymus gland. *Immunologija i immunopatologicheskie sostojanija u detej: tez. dokl. Vsesojuzn. nauch. konf. M., 1983. P. 18. Russian (Анисимова В.П. О влиянии антенатальной патологии на состояние вилочковой железы //Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: тез. докл. Всесоюз. науч. конф. М., 1983. С. 18.)*
61. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V, Loverro G. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gyn*. 2006; 194(1): 153-159. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.05.036.
62. Varas A, Jimenez E, Secedon R, Rodríguez-Mahou M, Maroto E, Zapata AG, Vicente A. Analysis of human neonatal thymus: evidence for transient thymic involution. *J Immunol*. 2000; 164(12): 6260-6267. DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6260.
63. Kuzmenko LG. Conceptual look at the genesis of congenital thymomegaly. *Pediatrics*. 2012; 93(3): 37-43. Russian (Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии //Педиатрия. 2012. Т. 93, № 3. С. 37-43.)
64. Sapin MR, Jetingen LE. The human immune system. M.: Medicina, 1996. 304 p. Russian (Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996. 304 с.)
65. Loginova NP. Immunomorphological aspects of the structure of timus in first-life-year children in the case of congenital heart defect. *Medical Almanac*. 2015; (2): 112-116. Russian (Логинова Н.П. Иммуноморфологические аспекты строения тимуса у детей первого года жизни при врожденных пороках сердца //Медицинский альманах. 2015. № 2. С. 112-116.)
66. Vuchugzhanina EJu, Koledaeva EV. On the influence of thymus hyperplasia on the development of young children. *Vyatka Medical Bulletin*. 2015; (2): 33-34. Russian (Вычугжанина Е.Ю., Коледаева Е.В. О влиянии гиперплазии вилочковой железы на развитие детей раннего возраста //Вятский медицинский вестник. 2015. №2. С. 33-34.)
67. Yakubova ZKh, Olimova KS, Abdullaeva NSh. The role of thymomegalia in the health formation of early age children. *Healthcare of Tajikistan*. 2015; (1): 85-89. Russian (Якубова З.Х., Олимова К.С., Абдуллаева Н.Ш. Роль тимомегалии в формировании состояния здоровья детей раннего возраста //Здравоохранение Таджикистана. 2015. № 1. С. 85-89.)
68. Grigor'ev VN. Structural and functional relationships of the immune and endocrine systems in young children. *Mathematical morphology: electronic mathematical and biomedical journal*. 2007; 6(1): 40-50. Russian (Григорьев В.Н. Структурно-функциональные взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей раннего возраста //Математическая морфология: электронный математический и медико-биологический журнал. 2007.Т.6, № 1. С.40-50.)
69. Guzarevich VB, Osipova YeA, Kizelevich AI, Khlebovets NI. Thymomegalia in breast-fed children. *J of the Grodno State Medical University*. 2005; (3): 227-228. Russian (Гузареvич В.Б., Осипова Е.А., Кизелевич А.И., Хлебовец Н.И. Тимомегалия у детей грудного возраста //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2005. № 3. С. 227-228.)
70. Siroтина O.B. The thyroid in children with thymomegaly. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2010; 55(4): 66-69. Russian (Сиротина О.Б. Состояние щитовидной железы у детей с тимомегалией //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 55, № 4. С. 66-69.)

71. Matkovskaja TV. Thymus enlargement in children. Tomsk, 1991. 152 p. Russian (Матковская Т.В. Увеличение тимуса у детей. Томск, 1991. 152 с.)
72. Kurbanov TG. Hyperplasia of the thymus gland in children - physiology or pathology. *Problems of Endocrinology*. 1985; 31(1): 33-37. Russian (Курбанов Т.Г. Гиперплазия вилочковой железы у детей – физиология или патология //Проблемы эндокринологии. 1985. Т. 31, № 1. С. 33-37.)
73. Krasnoperova KE. Features of the assessment of clinical and laboratory parameters in young children with secondary transient thymomegaly. *Pediatrics*. 1982; 61(7): 29-41. Russian (Красноперова К.Е. Особенности оценки клинико-лабораторных показателей у детей раннего возраста с вторичной преобладающей тимомегалией //Педиатрия. 1982. Т. 61, № 7. С. 29-41.)
74. Harchenko VP, Sarkisov DS, Vetshev PS, Galil-Ogly GA, Zarat'janc OV. Diseases of the thymus gland. M., 1998. 232 p. Russian (Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Заратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. М., 1998. 232 с.)
75. Hofmann WJ, Möller P, Otto HF. Thymic hyperplasia. I. True thymic hyperplasia. Review of the literature. *Klin Wochenschr*. 1987; 65(2): 49-52. DOI: 10.1007/BF01745472.
76. Brjum JeB. X-ray recognition of the thymus gland in children: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1965. 15 p. Russian (Брюм Э.Б. Рентгенологическое распознавание вилочковой железы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1965. 15 с.)
77. Vaganov PD, Martynov MI, Miheeva IG. Hormonal disorders in children with thymus enlargement syndrome and possible correction. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2000; 45(4): 32. Russian (Ваганов П.Д., Мартынов М.И., Михеева И.Г. Гормональные нарушения у детей с синдромом увеличения вилочковой железы и возможная их коррекция //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. Т. 45, № 4. С. 32.)
78. Kel'cov VA. Modern concepts of the role of the endocrine system in the regulation of immunogenesis in health and disease. *Voprosy ohrany materinstva i detstva*. 1986; 31(7): 58-60. Russian (Кельцов В.А. Современные представления о роли эндокринной системы в регуляции иммуногенеза в норме и патологии //Вопросы охраны материнства и детства. 1986. Т. 31, № 7. С. 58-60.)
79. Inozemceva-Fermin EA. Catamnesis of children with an enlarged thymus gland: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1994. 24 p. Russian (Иноземцева-Фермин Е.А. Катамнез детей с увеличенной вилочковой железой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 24 с.)
80. Kuzmenko LG, Tjurin NA, Mazurina MA. Features of anamnesis, somatic and neuropsychic status of children in the first year of life with thymomegaly. *Pediatrics*. 1985; 64(2): 26-29. Russian (Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Мазурина М.А. Особенности анамнеза, соматического и нервно-психического статуса детей первого года жизни с тимомегалией //Педиатрия. 1985. Т. 64, № 2. С. 26-29.)
81. Priluckaja VA. The functional state of the pituitary-thyroid system in young children with thymomegaly syndrome. Minsk, 2001. 256 p. Russian (Прилуцкая В.А. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у детей раннего возраста с синдромом тимомегалии. Минск, 2001. 256 с.)
82. Tjashkaja AV. Thymomegaly in children: (clinical and immunological characteristics and therapeutic and prophylactic measures): abstr. dis. ... dr. med. sciences. Kiev, 1986. 43 p. Russian (Тяжкая А.В. Тимомегалия у детей: (клинико-иммунологическая характеристика и лечебно-профилактические мероприятия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1986. 43 с.)
83. De Caluwe D, Ahmed M, Puri P. Cervical thymic cysts. *Pediatr Surgery Int*. 2002; 18(5-6): 477-479. DOI: 10.1007/s00383-002-0803-6.
84. Kiseleva NM, Arion VJa, Zimina IV, Moskvina SN, Inozemcev AN. Thymus and the stress-limiting system. *Allergology and Immunology*. 2009; 10(3): 365-367. Russian (Киселева Н.М., Арион В.Я., Зиминова И.В., Москвина С.Н., Иноземцев А.Н. Тимус и стресс-лимитирующая система //Аллергология и иммунология. 2009. Т. 10, № 3. С. 365-367.)
85. Guzeev NG, Popov AJu. Recognition and clinic of thymic hypertrophy in young children. *Trudy Leningradskogo pediatričeskogo medicinskogo instituta*. L., 1972. Т. 60. P. 106-113. Russian (Гузеев Н.Г., Попов А.Ю. Распознавание и клиника гипертрофии тимуса у детей раннего возраста //Труды Ленинградского педиатрического медицинского института. Л., 1972. Т. 60. С. 106-113.)
86. Hlystova ZS, Kalinina II, Shmeleva SP. Time of appearance of endocrine and lymphocytopoietic function of the human thymus in embryogenesis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2000; 130(10): 453-457. Russian (Хлыстова З.С., Калинина И.И., Шмелева С.П. Время появления эндокринной и лимфоцитопоэтической функции тимуса человека в эмбриогенезе //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130, № 10. С. 453-457.)
87. Kosenkova TV. The course of the vaccination process and the state of immunity during the implementation of the calendar of preventive vaccinations in children: dis. ... dr. med. sciences. Smolensk, 2000. 477 p. Russian (Косенкова Т.В. Течение вакцинального процесса и состояние иммунитета при реализации календаря профилактических прививок у детей: дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2000. 477 с.)
88. Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ. T-cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl)*. 2001; 79(11): 631-640. DOI: 10.1007/s001090100271.
89. Pishhal'nikov AJu, Matjushevskaja LS, Rusanova NN. The frequency of detection of an enlarged thymus gland in children according to the data of retrospective X-ray examination. *Pediatrics*. 1995; 74(4): 165-166. Russian (Пищальников А.Ю.,

- Матюшевская Л.С., Русанова Н.Н. Частота обнаружения увеличенной вилочковой железы у детей по данным ретроспективного рентгенологического исследования //Педиатрия. 1995. Т. 74, № 4. С. 165-166.)
90. Zueva LP, Kolosovskaja EN. Epidemiology of immunodeficiency states in young children. SPb., 2004. 30 p. Russian (Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. Эпидемиология иммунодефицитных состояний у детей раннего возраста. СПб., 2004. 30 с.)
 91. Gussejnov ShG. Dysfunction of the hormonal and immune systems in thymic-lymphatic state: (clinical and experimental study): abstr. dis. ... dr. med. sciences. L., 1990. 31 p. Russian (Гуссейнов Ш.Г. Дисфункция гормональной и иммунной систем при тимико-лимфатическом состоянии: (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1990. 31 с.)
 92. Artemenko KA. The dynamics of development and involution of the thymus gland in children of the Belgorod region living in areas with different ecological situations: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Kursk, 2004. 20 p. Russian (Артеменко К.А. Динамика развития и инволюции вилочковой железы у детей Белгородской области, проживающих в районах с различной экологической ситуацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2004. 20 с.)
 93. Artemenko KA. Thymus gland ultrasound investigation in the children living in the Belgorod region. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2001; (1): 35-40. Russian (Артеменко К.А. Ультразвуковое исследование вилочковой железы у детей, проживающих в Белгородской области //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 1. С. 35-40.)
 94. Prentice AM, Collinson AC. Does breastfeeding increase thymus size? *Acta Paediatr*. 2000; 89(1): 8-12. DOI: 10.1080/080352500750028979.
 95. Thymomegaly (etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestations, influence on the course of diseases, treatment). ed. Tkachenko YuP. Zaporozh'e, 1996. 101 p. Russian (Тимомегалия (этиология, патогенез, диагностика, клинические проявления, влияние на течение болезней, лечение) /под ред. Ю.П. Ткаченко. Запорожье, 1996. 101 с.)
 96. Shishackaja SN. Enlarged thymus syndrome in children over one year old (clinical, anamnestic and immunological features): abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1988. 24 p. Russian (Шишацкая С.Н. СУВЖ у детей старше года (клинико-анамнестические и иммунологические особенности): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. 24 с.)
 97. Vaganov PD. Enlarged thymus syndrome in children over one year old (clinical-immunological and hormonal-metabolic studies): abstr. dis. ... dr. med. sciences. M., 1998. 40 p. Russian (Ваганов П.Д. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей старше года (клинико-иммунологические и гормонально-метаболические исследования): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 40 с.)
 98. Miheeva IG. Clinical and hormonal-metabolic features of children over a year old with enlarged thymus syndrome: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1989. 23 p. Russian (Михеева И.Г. Клинические и гормонально-метаболические особенности детей старше года с синдромом увеличения вилочковой железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 23 с.)
 99. Barbarash NA. Clinical and diagnostic criteria for disorders of the cardiovascular system in children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Tomsk, 1996. 25 p. Russian (Барбараш Н.А. Клинико-диагностические критерии нарушений сердечно-сосудистой системы у детей с тимомегалией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1996. 25 с.)
 100. Tertichnyj AS. Clinical and morphological changes in the thymus gland in children with congenital heart defects: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2000. 21 p. Russian (Тертычный А.С. Клинико-морфологические изменения вилочковой железы у детей с врожденными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 21 с.)
 101. Silantjeva IV, Rovda YI, Badjina OS, Hasanova IG. Anatomic-morphological features and ways to evaluate transverse size and volume of the thymus gland in children. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2011; 2(45): 11-16. Russian (Силантьева И.В., Ровда Ю.И., Бадьина О.С., Хасанова И.Г. Анатомо-морфологические особенности и способы оценки поперечного размера и объема вилочковой железы у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2011. № 2(45). С. 11-16.)
 102. Lazjuk GI, Cherstvoj ED. The main etiological groups of congenital malformations and some issues of diagnosis and pathogenesis. *Archive of pathology*. 1986; 48(9): 23-24. Russian (Лазюк Г.И., Черствой Е.Д. Основные этиологические группы врожденных пороков развития и некоторые вопросы диагностики и патогенеза //Архив патологии. 1986. Т. 48, № 9. С. 23-24.)
 103. Kolesnik EM. Features of adaptation in children with lymphatic-hypoplastic constitutional anomaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Kiev, 1991. 17 p. Russian (Колесник Е.М. Особенности адаптации у детей с лимфатико-гипопластической аномалией конституцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1991. 17 с.)
 104. Grigor'eva VN. Main immunological parameters in young children with thymomegaly. *Vestnik of the SSMA*. 2002; (4): 12-16. Russian (Григорьева В.Н. Основные иммунологические показатели у детей раннего возраста при тимомегалии //Вестник СГМА. 2002. № 4. С. 12-16.)
 105. Priluckaja VA. Immuno-hormonal characteristics of acute bronchopulmonary diseases in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Minsk, 2001. 20 p. Russian (Прилуцкая В.А. Иммуно-гормональная характеристика острых бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста с тимомегалией: автореф. дис... канд. мед. наук. Минск, 2001. 20 с.)
 106. Kurbanov TG, Aliev MG, Abdulov AR. Neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and the possibility of correcting its disorders in thymomegaly in children. *Pediatrics*. 1984; 63(2): 13-16. Russian (Курбанов Т.Г., Алиев М.Г., Абдулов А.Р. Нейроэндокринная регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и возможности коррекции её нарушений при тимомегалии у детей //Педиатрия. 1984. Т. 63, № 2. С. 13-16.)

107. Gusejnov ShG. Clinical and immunological features of enlarged thymus syndrome in children. *Stress i immunitet: tez. dokl. M.*, 1989. P. 63-64. Russian (Гусейнов Ш.Г. Клинико-иммунологические особенности синдрома увеличенного тимуса у детей //Стресс и иммунитет: тез. докл. М., 1989. С. 63-64.)
108. Illek JaJu, Arifhodzhaev AT, Smerdov VL. Immune disorders and dysfunctional conditions of the thyroid gland in acute pneumonia in children with allergic diathesis and thymomegaly. *Pediatrics*. 1994; 73(6): 56-58. Russian (Иллек Я.Ю., Арифходжаев А.Т., Смердов В.Л. Иммунные нарушения и дисфункциональные состояния щитовидной железы при острой пневмонии у детей с аллергическим диатезом и тимомегалией //Педиатрия. 1994. Т. 73, № 6. С. 56-58.)
109. Vaganov PD, Martinova MI, Miheeva IG, Vaganova LP, Romanova LF, Kuznetsova LF, et al. Peculiarities of metabolism in children with enlarged thymus syndrome. *Pediatrics*. 2000; 79(6): 4. Russian (Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Михеева И.Г., Ваганова Л.П., Романова Л.Ф., Кузнецова Л.Ф. и др. Особенности метаболизма у детей с синдромом увеличения вилочковой железы //Педиатрия. 2000. Т. 79, № 6. С. 4.)
110. Labunets IV. Age features of rhythmic fluctuations of the endocrine function of the thymus. *J of AMS Ukraine*. 2000; 6(4): 783-791. Russian (Лабунец И.В. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса //Журнал АМН Украины. 2000. Т. 6, № 4. С. 783-791.)
111. Kuzmenko LG, Tjurin NA, Petruk NI, Uddin A, Lukasheva IV, Kiseleva NM. Structural changes in the thymus and immune status in the dynamics of the complicated course of acute respiratory diseases in young children. *Childhood infections*. 2005; 4(1): 25-29. Russian (Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Петрук Н.И., Уддин А., Лукашева И.В., Киселева Н.М. Структурные изменения тимуса и иммунный статус в динамике осложненного течения острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста //Детские инфекции. 2005. Т. 4, № 1. С. 25-29.)
112. Tjurin NA, Arion VJa, Pushko LV. Indicators of T and B links of the immunity system in acute bronchopulmonary diseases in children with and with out thymomegaly. *Pediatrics*. 1991. 70(6): 39-42. Russian (Тюрин Н.А., Арион В.Я., Пушко Л.В. Показатели Т и В звеньев системы иммунитета при острых бронхолегочных заболеваниях у детей с тимомегалией и без нее //Педиатрия. 1991. Т. 70, № 6. С. 39-42.)
113. Zajrat'janc OV, Serov VV, Kuzmenko LG. New evidence on thymomegaly and immune deficiency syndrome. *Archive of pathology*. 1990; 52(6): 33-39. Russian (Заратьянц О.В., Серов В.В., Кузьменко Л.Г. Новые данные о тимомегалии как синдроме врожденного (первичного) иммунного дефицита //Архив патологии. 1990. Т. 52, № 6. С. 33-39.)
114. Lastovka IN, Matveev VA. Features of the course of acute respiratory viral infections in young children with enlarged thymus syndrome. Topical issues of infectious pathology and vaccine prophylaxis: materials of the IX Congress of Pediatric Infectious Diseases of Russia. M., 2010. P. 54-55. Russian (Ластовка И.Н., Матвеев В.А. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: матер. IX конгр. дет. инфекционистов России. М., 2010. С. 54-55.)
115. Ivanovskaja TE, Katasonova LP. Thymus structure, immune status and pathological process. *Archive of pathology*. 1986; 48(1): 3-9. Russian (Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П. Структура тимуса, иммунный статус и патологический процесс //Архив патологии. 1986. Т.48, № 1. С. 3-9.)
116. Pishhal'nikov AJU. Thymomegaly syndrome in young children as a marker of slow immune start: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Cheljabinsk, 1992. 21 p. Russian (Пищальников А.Ю. Синдром тимомегалии у детей раннего возраста как маркер медленного иммунного старта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1992. 21 с.)
117. Rovda Yul, Shmulevich SA, Shabaldin AV, Shabaldina EV, Minyaylova NN, Sizova IN, Lukoyanycheva EB. Clinical and immunological characteristics of children in a catamnesis after surgery for congenital heart diseases, combined with induced thymectomy. *Pediatrics*. 2018; 97(4): 50-58. Russian (Ровда Ю.И., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Миняйлова Н.Н., Сизова И.Н., Лукоянычева Е.Б. Клинико-иммунологические характеристики детей в катамнезе, после операции по поводу врожденного порока сердца, сочетанной с вынужденной тимусэктомией // Педиатрия. 2018. Т. 97, № 4. С. 50-58.)
118. Mehtieva LA. Neurological disorders in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1989. 21 p. Russian (Мехтиева Л.А. Неврологические нарушения у детей раннего возраста при тимомегалии: дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 21 с.)
119. Krasnov MV, Krasnov VM. Features of the immunological reactivity of children with thymus enlargement syndrome and their correction. *III All-Russian Scientific Conference*. M., 1996. P. 206-210. Russian (Краснов М.В., Краснов В.М. Особенности иммунологической реактивности детей с синдромом увеличения вилочковой железы и их коррекция //III Всероссийская научная конференция. М., 1996. С. 206-210.)
120. Vaganov PD, Nikonova MF, Yanovskaya EYu, Mandzhieva ET, Donetskova AD. The T-cell immunity in children with mega-lothymus. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017; 23(6): 298-302. Russian (Ваганов П.Д., Никонова М.Ф., Яновская Э.Ю., Манджиева Э.Т., Донецкова А.Д. Т-клеточный иммунитет у детей с тимомегалией //Российский медицинский журнал. 2017. Т. 23, № 6. С. 298-302.)
121. Donetskova AD, Nikonova MF, Vaganov PD, Mitin AN. Features of T-lymphopoiesis in children with thymomegaly. *Molecular Diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation*. M., 2017. P. 512-513. Russian (Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Ваганов П.Д., Митин А.Н. Особенности Т-лимфопоэза у детей с тимомегалией //Молекулярная диагностика 2017: сб. трудов IX Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. М., 2017. С. 512-513.)

122. Bagala N. Under standing why the thymus shrinks withage. 2018. <https://www.lifespan.io/news/understanding-why-the-thymus/>
123. Cowan JE, Takahama Y, Bhandoola A, Ohigashi I. Postnatal involution and counter-involution of the thymus. *Front Immunol.* 2020; 11: 897. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00897.
124. Lastovka IN, Matveev VA. Clinical characteristics of acute respiratory infections in young children with enlarged thymus syndrome. *ARS medica.* 2010; (14): 35-40. Russian (Ластовка И.Н., Матвеев В.А. Клиническая характеристика острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы //ARS medica. 2010. № 14. С. 35-40.)
125. Rovda Yul, Silantyeva IV. Lymphatizm problem in pediatrics. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2011; (1): 3-9. Russian (Ровда Ю.И., Силантьева И.В. Проблема лимфатизма в педиатрии //Мать и Дитя в Кузбассе. 2011. № 1. С. 3-9.)
126. Lasica OI, Sidel'nikov VM. Diathesis in children. Kiev, 1991. 87 p. Russian (Ласица О.И., Сидельников В.М. Диатезы у детей. Киев, 1991. 87 с.)
127. Grigor'eva VN. Clinical and immunological parameters in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Smolensk, 2002. 20 p. Russian (Григорьева В.Н. Клинико-иммунологические показатели у детей раннего возраста с тимомегалией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2002. 20 с.)
128. Sorokman TV, Sokolnyk SV, Polishchuk MI, Popeliuk A-MV. Clinical features of acute respiratory viral infection sininfants with thymomegaly. *Zdorov'e rebenka.* 2016; (1): 34-38. Ukrainian (Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Полищук М.И., Попелюк А.-М.В. Особенности течения острых респираторно-вирусных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией //Здоровье ребенка. 2016. № 1. С. 34-38.)
129. Lastovka IN, Matveev VA, Bogdanovich MG. Features of the course of acute respiratory infections in young children with thymomegaly. *Ohrana materinstva i detstva.* 2010; (2): 20-24. Russian (Ластовка И.Н., Матвеев В.А., Богданович М.Г. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией //Охрана материнства и детства. 2010. № 2. С. 20-24.)
130. Lastovka IN. Features of the course of acute respiratory viral infections and meningococcal infection in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Minsk, 2013. 21 p. Russian (Ластовка И.Н. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций и менингококковой инфекции у детей раннего возраста с тимомегалией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2013. 21 с.)
131. Vaganov PD, Arion VYa, Miheeva IG, Reshetnikova LP, Shishatskaya SN, Moskvina SN, Syssoeva OB. Children with thymomegalia – tactics of prophylaxis and sanitation. *Pediatrics.* 2005; 84(6): 111-113. Russian (Ваганов П.Д., Арион В.Я., Михеева И.Г., Решетникова Л.П., Шишацкая С.Н., Москвина С.Н., Сысоева О.Б. Профилактическая и оздоровительная тактика ведения детей с синдромом тимомегалии //Педиатрия. 2005. Т. 84, № 6. С. 111-113.)
132. Zajrat'janc OV, Bershanskaja AM. Accidental involution of the thymus. Harchenko VP, Sarkisova SD, Vetsheva PS, Galil-Ogly GA, Zajrat'janc OV. *Bolezni vilochkovoju zhelezy.* M., 1998. P. 46-58. Russian (Зайратьянц О.В., Бершанская А.М. Акцидентальная инволюция вилочковой железы //Харченко В.П., Саркисова С.Д., Ветшева П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. М., 1998. С. 46-58.)
133. Kuzmenko LG, Jesmurzieva ZI, Ryzhkova MA. Katamnesis of the children with knownmass of thet hymus atbirth. *RUDN Journal of Medicine.* 2010; (5): 56-61. Russian (Кузьменко Л.Г., Эсмурзиева З.И., Рыжкова М.А. Катамнез детей с известной при рождении массой вилочковой железы //Вестник РУДН. Серия Медицина. 2010. № 5. С. 56-61.)
134. Chkhartishvili E. Thymomegaly and recurrent disease episodes in children. *ESPID* 2018. May 28-Jun 2. <https://www.morressier.com/article/thymomegaly-recurrent-disease-episodes-children/5ad774e0d462b80296ca6d06>.
135. Gul KA, Sonerud T, Fjærli HO, Nakstad B, Abrahamsen TG, Inchley CS. Thymus activity measured by T-cell receptor excision circles in patients with different severities of respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 18. DOI: 10.1186/s12879-016-2148-0.
136. Kellogg C, Equils O. The role of the thymus in COVID-19 disease severity: implications for antibody treatment and immunization. *Hum Vaccin Immunother.* 2020. 1-6. DOI: 10.1080/21645515.2020.1818519.
137. Evtushenko SK, Sazhneva IA. On the influence of thymomegaly on the course of perinatal brain pathology in newborns and children. *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology.* 1995; (3): 76-78. Ukrainian (Евтушенко С.К., Сажнева И.А. О влиянии тимомегалии на течение перинатальной патологии мозга у новорожденных и детей //Украинский вестник психоневрологии. 1995. № 3. С. 76-78.)
138. Kuzmenko LG, Kozlovskaja GV, Ignat'eva ON. Features of the development of the neuropsychic sphere in young children with thymomegaly. *Pediatrics.* 2007; 86(1): 57-62. Russian (Кузьменко Л.Г., Козловская Г.В., Игнатьева О.Н. Особенности развития нервно-психической сферы у детей раннего возраста с тимомегалией //Педиатрия. 2007. Т. 86, № 1. С. 57-62.)
139. Kuzmenko LG. Therapeutic and prophylactic measures in cases of pediatric thymomegalia. *Pediatrics.* 1996; 75(4): 17. Russian (Кузьменко Л.Г. Лечение-профилактическая помощь детям с увеличенной вилочковой железой // Педиатрия. 1996. Т. 75, № 4. С. 17.)
140. Kuzmenko LG, Kiseleva NM. Contemporary opinion on the role of thymus in living organisms and its participation in the vaccinal process in children of young age. *Clinical Pathophysiology.* 2016; 3(22): 104-114. Russian (Кузьменко Л.Г., Киселева Н.М. Современный взгляд на роль тимуса в живом организме и его участие в вакцинальном процессе у детей раннего возраста //Клиническая патофизиология. 2016. Т. 3, № 22. С. 104-114.)

141. Vaccine prophylaxis for health problems /ed. BF Semenov, AA Baranov. M., 2001. 338 p. Russian (Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья /под ред. Б.Ф. Семенова, А.А.Баранова. М., 2001. 338 с.)
142. Shamsheva OV. Features of vaccination of children with chronic diseases: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2001. 38 p. Russian (Шамшева О.В. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 38 с.)
143. Maslov MS. Lectures on Faculty Pediatrics. L., 1957. 231 p. Russian (Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. Л.: Медгиз. 1957. 231 с.)
144. Kuzmenko LG. Comments to discussion about human constitution, constitutional types and different diatheses. *Pediatrics*. 2005; 84(5): 76-84. Russian (Кузьменко Л.Г. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах //Педиатрия. 2005. Т. 84, № 5. С. 76-84.)
145. Volodina LV. Program for non-drug prevention of morbidity in young children with lymphatic-hypoplastic constitution: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1995. 23 p. Russian (Володина Л.В. Программа немедикаментозной профилактики заболеваемости у детей раннего возраста с лимфатико-гипопластической конституцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 23 с.)
146. Shabalov NP. Diatheses and constitutional anomalies as pediatric problem. *Pediatrics*. 2005; 84(5): 72-76. Russian (Шабалов Н.П. Диатезы и аномалии конституции как педиатрическая проблема //Педиатрия. 2005. Т. 84, № 5. С. 72-76.)
147. Vel'tishhev JuE. Hereditary predisposition to diseases, diathesis and borderline conditions in children. *Pediatrics*. 1984; 63(12): 3-9. Russian (Вельтищев Ю.Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей //Педиатрия. 1984. Т. 63, № 12. С. 3-9.)
148. Shcherbak VA, Khamina NA, Shcherbak NM. Diathesis and anomalies of constitution in children. *Siberian Medical Review*. 2014; (3): 75-79. Russian (Щербак В.А., Хамина Н.А., Щербак Н.М. Диатезы и аномалии конституции у детей //Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 3. С. 75-79.)
149. Kozarezova TI, Kuvshinnikov VA, Vasilevskij IV, Klimkovich NN. Lymphadenopathy syndrome in children. Minsk, 2006. 102 p. Russian (Козарезова Т.И., Кувшинников В.А., Василевский И.В., Климович Н.Н. Синдром лимфаденопатии у детей. Минск, 2006. 102 с.)
150. Martynova MI, Kuz'menko LG, Tjurin NA. Syndrome of an enlarged thymus gland in children. M., 1993. 201 p. Russian (Мартынова М.И., Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей. М., 1993. 201 с.)
151. Nicholls G, Martin R, Wallace B, Fuchs P. From Neuron to Brain. M., 2003. 672 p. English (Николс Дж., Мартин Р., Валлас Б., Фукс П. От нейрона к мозгу: пер. с англ. М., 2003. 672 с.)
152. Lemons D, McGinnic W. Genomic evolution of Hox gene clusters. *Science*. 2006; 133(5795): 1918-1922. DOI: 10.1126/science.1132040.
153. Birnbaum G. Studies on brain-thymus cross-reactive antigens. *Brain Res*. 1975; 84(1): 111-121. DOI: 10.1016/0006-8993(75)90804-5.
154. Belokrylov GA. Effect of polypeptide substances isolated from the thymus, cortex and white matter of the brain on cellular and humoral parameters of immunity in thymectomized mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1979; 87(6): 572-574. Russian (Белокрылов Г.А. Влияние веществ полипептидной природы, выделенных из тимуса, коры и белого вещества головного мозга на клеточные и гуморальные показатели иммунитета у тимэктомированных мышей //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1979. Т. 87, № 6. С. 572-574.)
155. Pal'cev MA, Kvetnoj IM. Guide to neuroimmunoendocrinology. M., 2008. 512 p. Russian (Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М., 2008. 512 с.)
156. Yan F, Mo X, Liu J, Ye S, Zeng X, Che D. Thymic function in the regulation of T-cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling (Review). *Mol Med Rep*. 2017; 16(5): 7175-7184. DOI: 10.3892/mmr.2017.7525.
157. Van Baaren J, Schuurman HJ, Reitsma R, Huber J. Acute thymus involution during infancy and childhood: immunohistology of the thymus and peripheral lymphoid tissues after acute illness. *Pediatr Pathol*. 1989; 9(3): 261-275. DOI: 10.3109/15513818909037731.
158. Bibikova AA, Pikalova LP, Blinova NV, Medvedeva AA. Pathomorphology of the thymus gland in children of the first three years of life in the Tver region in 2016. *Tver Medical Journal*. 2020; (4): 18-22. Russian (Бибикова А.А., Пикалова Л.П., Блинова Н.В., Медведева А.А. Патоморфология вилочковой железы у детей первых трех лет жизни по Тверской области за 2016 год //Тверской медицинский журнал. 2020. № 4. С. 18-22.)
159. Volkova LE, Rogal'skaja SV. Causes of perinatal death of children with thymus pathology. *Intern J of Applied and Basic Research*. 2013; (10-2): 248-249. Russian (Волкова Л.Е., Рогольская С.В. Причины перинатальной смерти детей с патологией тимуса //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 10-12. С. 248-249.)
160. Mudrak DA, NAvolokin NA, Myl'nikov AM, Polozhenkov AE, Maslyakova GN. Histological signs of the thymic enlargement. *J of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(2): 46-52. Russian (Мудрак Д.А., Наволкин А.М., Мыльников А.М., Положенков А.Е., Маслякова Г.Н. Гистологические признаки увеличения вилочковой железы //Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9, № 2. С. 46-52.)
161. Pirs G. Thymus histopathology. *Toxicological pathology*. 2006; 34(5): 515-547. Russian (Пирс Г. Гистопатология тимуса //Токсикологическая патология. 2006. Т. 34, № 5. С. 515-547.)

162. Li H, Wetchapinant C., Zhang L, Wu K. High-fat diet from wean until early adult hood impairs T cell development in the thymus. *Lipids*. 2020; 55(1): 35-44. DOI: 10.1002/lipd.12193.
163. Nezelof C. Thymic pathology in primary and secondary immunodeficiencies. *Histopathology*. 1992; 21(6): 499-511. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb00437.x.
164. Liu B, Zhang X, Deng W, Liu J, Li H, Wen M, et al. Severe influenza A(H1N1) pdm09 infection induces thymic atrophy through activating innate CD8(+)/CD44(hi) T cells by upregulating IFN- γ . *Cell Death Dis*. 2014; 5(10): e1440. DOI: 10.1038/cddis.2014.323.
165. Wang S, Lyu C, Duan G, Meng F, Yang Y, Yu Y, et al. Streptococcus suis serotype 2 infection causes host immunomodulation through induction of thymic atrophy. *Infect Immun*. 2020; 88(4): e00950-19. DOI: 10.1128/IAI.00950-19.
166. Hammar JA. Über gewicht, involution und persistenz des thymus im postfötalleben des menschen. *Arch Anat Physiol Anat Abt*. 1906. Suppl.: 91-182.
167. Yurina NA, Rummyantseva LS. Features of macro- and ultra-structure of the thymus and its reactivity in postnatal ontogenesis. *In the book: Physiology, morphology and pathology of the thymus* /ed. VV Serov. M., 1986. P. 4-7. Russian (Юрина Н.А., Румянцова Л.С. Особенности макро-и ультра структуры тимуса и его реактивности в постнатальном онтогенезе. В кн.: Физиология, морфология и патология тимуса /под ред. В.В. Серова. М., 1986. С. 4-7.)
168. Tadiotto E., Clemente M., Pecoraro L., Piacentini G., Degani D. Massive thymic hyperplasia in a 15-month-old boy: Case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2018; 7(1): 27-31. DOI: 10.1002/ccr3.1896.
169. Frush DP. Imaging Evaluation of the Thymus and Thymic Disorders in Children. Pediatric Chest Imaging. *In the book: Medical Radiology (Diagnostic Imaging)* /eds. Lucaya J, Strife JL. Berlin: Springer, 2008.
170. Sikandar A, Shahzaib, Ullah N. Microarchitecture of the thymus gland, its age and disease-associated morphological alterations, and possible means to prolong its physiological activity. *Thymus*, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.88480.
171. Skripnichenko DF, Shevnjuk MM. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Kiev, 1991. 150 p. Russian (Скрипниченко Д.Ф., Шевнюк М.М. Диагностика и лечение миастении. Киев, 1991. 150 с.)
172. Bechik SL. Complications in operated patients with generalized myasthenia gravis. *The first international conference on thoraco-abdominal surgery: abstracts*. M., 2008. P. 263. Russian (Бечик С.Л. Осложнения у оперированных больных с генерализованной формой миастении //Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии: сборник тезисов. М., 2008. С. 263.)
173. Skvortsov MB, Shinkarev NV. Thymectomy. The basis and its role in the treatment of myasthenia gravis. *Siberian Medical Journal* (Irkutsk). 2009; 86(3): 15-19. Russian (Скворцов М.Б., Шинкарев И.В. Тимэктомия – обоснование и ее роль в лечении миастении //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 86, № 3. С. 15-19.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

РОВДА Юрий Иванович, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru	ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru
МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mnn1911@mail.ru	MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor of department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mnn1911@mail.ru
ВЕДЕРНИКОВА Алена Владимировна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: cmombilla@gmail.com	VEDERNIKOVA Alena Vladimirovna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: cmombilla@gmail.com
ШМУЛЕВИЧ Светлана Александровна, канд. мед. наук, врач детский кардиолог, кардиохирургическое отделение, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.	SHMULEVICH Svetlana Aleksandrovna, candidate of medical sciences, pediatric cardiologist, cardiac surgery department, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.
ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.	SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of microbiology, immunology and virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
ЗИНЧУК Сергей Фадеевич, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.	ZINCHUK Sergey Fadeevich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of morphology and forensic medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
СЕЛИВЕРСТОВ Илья Александрович, ассистент, кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru	SELIVERSTOV Ilya Alexandrovich, assistant, department of outpatient pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru