

Статья поступила в редакцию 21.04.2021 г.

Ровда Ю.И., Шмулевич С.А. Ведерникова А.В., Миняйлова Н.Н., Шабалдин А.В., Зинчук С.Ф.,
Юнкина Я.В., Лукоянычева Е.Б.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница им. Беляева,
ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово, Россия

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

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, гемopoэтической 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., Shmulevich S.A. Vedernikova A.V., Minyaylova N.N., Shabaldin A.V., Zinchuk S.F.,
Yunkina Ya.V., Lukoyanicheva E.B.

Kemerovo State Medical University, Kuzbass Clinical Hospital named after Belyaeva,
FSBSI Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ASPECTS OF THE FORK GLAND (THIMUS) CHILD (PART III)

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

Тимэктомия у детей

Тимэктомия – термин, обозначающий вариант хирургической операции или же ее этапа, характеризующийся полным или частичным (лобарным) удалением тимуса.

Впервые удаление вилочковой железы выполнил F. Sauerbruch в 1911 году у больной с тиреотоксикозом и миастенией. За прошедшие 100 лет успешной хирургической практики объективно доказана ведущая роль вилочковой железы в развитии мио-

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338 -2021-10016

Ровда Ю.И., Шмулевич С.А. Ведерникова А.В., Миняйлова Н.Н., Шабалдин А.В., Зинчук С.Ф., Юнкина Я.В., Лукоянычева Е.Б. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть III) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №2(85). С. 4-11.

стении, и что тимэктомия является рациональным и эффективным подходом к лечению генерализованных форм этого заболевания, как у взрослых, так и у детей [1, 2]. Для врачей, удаление вилочковой железы было сопряжено с достаточно высоким риском, особенно после 1961 года, когда Miller JF. экспериментально определил ее важную роль в иммунных реакциях, проведя тимэктомию у новорожденных мышей [3]. В этой работе Miller JF. также предположил, что самая высокая активность тимуса — в начале жизни, а в последующем тимус постепенно уменьшается и начинает производить меньше Т-клеток.

И действительно, в большинстве случаев у взрослых больных тимэктомия серьезных последствий не вызывала, а позднее (в 1979 году) Зингер Г.В. и соавт. (1979) уже экспериментально доказали, что удаление тимуса у взрослых крыс не приводит к глубокому изменению со стороны факторов естественного иммунитета [4]. Тимэктомия при миастении у детей, в основном, осуществляется с пубертатного возраста (когда тимус передал основные возложенные на него функции на «периферию») и поэтому осложнения, связанные с какой-либо инфекцией, в этих случаях сведены к минимуму.

Именно экспериментальные исследования, связанные с удалением вилочковой железы (у лабораторных животных) совершили революционный прорыв в изучении иммунной системы в организме. Этим способом «отключения» органа от его непосредственного участия в иммунном обеспечении организма и от реципрокного взаимодействия с другими органами (в первую очередь нервной и эндокринной) оценена роль вилочковой железы в функционировании иммунного континуума в разные периоды жизни человека. Поэтому очень важна количественно-качественная оценка функции ВЖ в антенатальном периоде и младенческом возрасте, когда железа наиболее активна и, в определенной степени, ее формирование подвержено воздействию различных факторов (генетических, врожденных), определяющих в последующем качество иммунной адаптации у детей и взрослых.

Здесь еще не утратили актуальности способы сравнительной оценки функций иммунной системы на этапах до оперативного удаления ВЖ и после тимэктомии. Чаще всего в педиатрической практике тотальная или частичная тимэктомия является этапом оперативного вмешательства при врожденных пороках сердца (ВПС), и осуществляется вынужденно, с целью обеспечения наилучшего хирургического доступа к аномальному сердцу. До сих пор проблема тимэктомии при хирургическом лечении врожденных пороков сердца и вопросы о ее влиянии на различные звенья иммунитета и роли в формировании иммунодефицитных состояний у детей раннего возраста остаются открытыми, и продолжают изучаться отечественными и зарубежными учеными [5-8].

В мировой практике кардиохирургия направлена на раннюю коррекцию ВПС, так как более поздние вмешательства (например, у детей старше года) могут быть менее эффективными, в том числе из-за развития легочной гипертензии. Кроме того, определенное количество детей, оперированных по поводу ВПС (чаще всего комбинированных), имеют относительно короткую продолжительность жизни, или качество их жизни оставляет желать лучшего [9]. Часто причиной высокого инфекционного индекса, развития летальных исходов в отдаленном периоде после оперативного лечения является сниженная сопротивляемость к инфекции.

В том, что касается особенностей течения ВПС у детей раннего возраста на предоперационном этапе, ряд авторов находит статистически значимую связь с состоянием иммунной системы [10]. Ниже приводятся некоторые обобщения авторов цитируемых источников.

У большинства больных снижено содержание нейтрофилов, способных фагоцитировать микробы, низок коэффициент завершенности фагоцитоза.

Фагоцитарный показатель был в 1,5-4 раза меньше нижней границы нормы. НСТ положительных нейтрофилов у большинства больных в 1,5-7 раз выше нормы [11, 12].

Независимо от характера порока, у более 20 % больных имеются резко сниженные показатели клеточного иммунитета [13]. Низкое содержание Т-лимфоцитов до операции отмечалось у больных с осложненным послеоперационным периодом [11].

Имеются указания на более выраженную иммуносупрессию у детей со сформировавшимся пороком «синего» типа (ТФ) [12]. У данной категории пациентов отмечено значительное снижение в пуле количества зрелых Т-лимфоцитов фенотипа CD3-клеток, как в относительном, так и в абсолютном значении. Количество лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторными свойствами (CD4) и CD5+клеток, несущих их лиганды к В-лимфоцитам, тоже снижалось как в относительных, так и в абсолютных значениях [12].

Изменения гуморального иммунитета отмечались до операции у 13 % детей [13, 14]. У 58,5 % больных до операции обнаружен высокий уровень иммуноглобулинов класса М. В то же время, дефицит различных классов иммуноглобулинов выявлен у 45,2 % пациентов. Наиболее часто он встречается в возрасте до 3 лет. В основном отмечается селективный дефицит иммуноглобулинов класса А [15, 16]. Отмечена повышенная концентрация циркулирующих иммунных комплексов в крови [11].

У детей с ВПС было обнаружено увеличение содержания рецепторов интерлейкина-2 на фоне общего снижения самого цитокина. Наиболее выраженное повышение было выявлено у детей с летальным исходом заболевания [17]. Экспрессия мРНК TNF-6 в лимфоцитах крови детей с ВПС с легочной гипертензией в 3 раза превышала таковую в группе сравнения. Величина экспрессии интерлейкин-1 у

детей в группе с ВПС различалась в несколько порядков [18].

Многие исследования, посвященные диагностике иммунодефицитных состояний у детей с ВПС и тимэктомией, также показали неоднозначные результаты [19, 20]. Ряд авторов отмечали прогрессивную лимфопению, которая характеризовалась значительным снижением CD3⁺ лимфоцитов [19, 21-23]. Другие регистрировали достоверное уменьшение наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [24, 25]. При анализе CD8 подмножеств, более выраженное снижение происходило в популяции наивных Т-лимфоцитов, имеющих маркеры CD45RA, CCR7 и CD27. Имелись и противоположные данные. Так, в работе Wells WJ и соавт. (1998) не обнаружено существенных различий в пропорциях CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов. Ни один пациент с неонатальной тимэктомией не нуждался в повторной госпитализации из-за инфекции, и было ожидаемое количество незначительных инфекционных событий [26].

Argon ST и соавт. [27], в результате проведения серии экспериментов с удалением вилочковой железы у молодых макак и целенаправленным заражением их вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1), пришли к выводам о том, что: количественный вклад тимуса в пул периферических Т-клеток хотя и поддается измерению, невелик по сравнению с общим пулом Т-клеток; хирургическая тимэктомия у молодых макак не меняет количественный фенотипический состав пула периферических Т-клеток; количество ТРЭК-несущих клеток на периферии отражает не только функцию тимуса, а совокупный эффект от его клеточной продукции, от разведения пула клеточным делением, от скорости гибели ТРЭК-несущих клеток на периферии; хирургическая тимэктомия приводит к более быстрому распаду периферических Т-клеток; после заражения вирусом иммунодефицита человека у этих животных, подвергнутых тимэктомии, не происходит более высокой вирусной нагрузки или более быстрого прогрессирования заболевания. Авторы полагают, что именно деструктивные процессы в периферических Т-клетках (а не снижение тимопоэтической функции тимусом), по-видимому, являются основными причинами истощения Т-лимфоцитов при данной инфекции;

При изучении ассоциации уровня лейкоцитов и нейтрофилов от времени проведения тимэктомии, Vgearley et al. (2003) отмечали значительное снижение этих клеток у детей, тимэктомия которым проведена в первые 3 месяца жизни.

Что касается наблюдений за динамикой TRECs (ТРЭК), у тимэктомированных детей с ВПС, то и здесь просматриваются неоднозначные результаты. Утверждение, что истинное снижение TRECs является результатом снижения функции тимуса, Madhok AB и соавт. (2005) подтверждали тем фактом, что через 6 лет после частичной тимэктомии у пациентов данный показатель был ниже, чем TRECs

у пациентов, которые не подвергались этой операции [28].

Многие авторы указывают на значительное снижение иммунологических показателей у пациентов с тотальной тимэктомией в первые 6 месяцев после вмешательства [19, 22, 28, 29]. Но Донецкова А.Д. и соавт. (2010) отмечают, что степень снижения уровня ТРЭК часто не соответствовала сведениям о полноте удаления тимуса. Тем не менее, ими был рассчитан срок, необходимый для полной элиминации ТРЭК из лимфоцитов периферической крови после тимэктомии, который составил 3,8 года. При этом авторами учитывались возможность функционирования сохраняющихся после операции фрагментов тимуса [30, 31].

Prelog M. и соавт. (2009) при долгосрочном наблюдении пациентов с тимэктомией пришли к выводу, что изменения субнабора периферических наивных Т-лимфоцитов могут напоминать результаты старения иммунной системы у пожилых людей после инволюции тимуса. Гомеостаз периферических Т-клеток мог поддерживаться на минимальном уровне, главным образом, за счет экстратимической экспансии существующих наивных Т-клеток на периферии, чтобы компенсировать сниженный их выход тимуса [32].

В своей диссертационной работе Фроленко А.Л. (2011) делает вывод о том, что тимэктомия, вне зависимости от ее полноты, вызывает снижение содержания Т-лимфоцитов, несущих ТРЭК, и может являться одной из причин высокой частоты осложнений у тимэктомированных детей. Количество осложнений (преимущественно инфекционных) статистически значимо выше у детей с полной тимэктомией, по сравнению с группой детей с частичной и без тимэктомии. Наибольшее число осложнений возникало в первые два года после операции у детей до 3 лет. [19].

Так как тимэктомия приводит к иммунологическим изменениям, возникает вопрос, насколько увеличивается риск инфекций у пациентов с тотальной тимэктомией. Одни авторы указывают на отсутствие существенных отличий в частоте заболеваний органов дыхания у пациентов с тотальной тимэктомией и без тимэктомии по истечении первого года после операции ($p > 0,05$), однако дни борьбы с инфекцией были значительно увеличены в первой группе ($p < 0,01$). Другими авторами отмечено отсутствие статистических различий по общей распространенности серьезных инфекций между пациентами с тимэктомией и без тимэктомии ($p = 1,0$), и тенденция к сокращению времени между операцией и началом первой инфекции была недостоверной. Нет указаний на случаи заболеваний, потребовавших интенсивной терапии из-за иммунологических осложнений, а также указаний на смертельные исходы. Тем не менее, частота госпитализаций в группе пациентов с тотальной тимэктомией, которая была связана с такими заболеваниями, как бронхит и пневмония, была значительно выше в срав-

нении с группами пациентов с частичной тимэктомией или без неё [28, 29].

Целью исследования Eysteinsdottir JH и соавт. (2004) было определение долгосрочных эффектов частичной или полной тимэктомии у людей путем тестирования лабораторных и клинических параметров функции Т-лимфоцитов у детей через 10 лет после того, как они перенесли операцию на открытом сердце [33]. Это исследование, имело достаточно длительный период наблюдения, и показало, что в целом эти дети здоровы, а общая функция и дифференцировка Т-клеток у этих детей не сильно отличается от контрольной группы. В сопоставляемых двух группах наблюдается такое же количество инфекционных заболеваний. Уменьшение количества Т-клеток отражалось в более низком количестве как CD4, так и CD8 Т-клеток, $\gamma\delta$ Т-клеток и Т-клеток, как с наивным фенотипом, так и с фенотипом памяти. Кроме того, в исследуемой группе было обнаружено значительно меньшее количество лимфоцитов с поверхностными антигенами CD3 (все Т-клетки). Параллельно, исследовательская группа продемонстрировала тенденцию к увеличению доли лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные антигены CD16 и CD56 (естественные клетки-киллеры). Достаточное присутствие зрелых Т-клеток при очевидном отсутствии тимуса авторы связывали с тремя факторами. Во-первых, вилочковая железа технически могла быть не полностью удалена во время операции, во-вторых, регистрируемая популяция Т-клеток могла быть получена в результате размножения клеток, высвобожденных из тимуса, прежде чем он был удален. Это подразумевало непрерывное потомство от посттимических клеток в течение наблюдаемых 10-12 лет. Третья возможность заключается в том, что роль, которую обычно выполняет тимус, взяла на себя экстра тимическая ткань (например, брыжеечные лимфатические узлы). Авторы ссылаются на исследование Guu-Grand и соавт., которое продемонстрировало, что экстра тимический путь обычно подавляется Т-клетками, происходящими из тимуса, но может реактивироваться при истощении тимуса [33].

Результаты предварительных исследований Ровда Ю.И. и соавт., и Шмулевич С.А. (2020, 2018) дали основания для предположения, что отставание физического развития детей с врожденными пороками сердца и повышенная респираторная заболеваемость на первом году жизни в большей степени сопряжены с тяжестью и характером гемодинамических нарушений. Частота респираторных инфекций у тимэктомизированных детей (с ВПС) была также выше, чем у детей популяции того же возраста, но в целом, сопоставима с детьми с ВПС, которым тимэктомия не осуществлялась. Исключением являлись тимэктомизированные дети с более выраженным отставанием физического развития. Чем раньше была выполнена тимэктомия, тем выше частота респираторных инфекций у этих детей, более раннее их начало и более существенный дефицит CD3+CD4+CD45RA+CD31+ в пери-

ферической крови. На подобную динамику тимических наивных Т-лимфоцитов-хелперов (RTE) оказывало влияние и увеличение продолжительности времени, прошедшего от момента тимэктомии [34, 35].

Таким образом, к сожалению, в современной научной литературе (часть из которой представлена и в данном обзоре) до сих пор не обозначено какой-либо патогенетической закономерности в различных «ответах» иммунной системы у больных с врожденными пороками (в данном случае, сердца). Причина с большой вероятностью связана с чрезвычайной сложностью разделения многих действующих факторов (стрессоров), способных как в совокупности, так и отдельно, влиять на различные звенья иммунитета. Например, фактор нарушения гемодинамики при ВПС через системную гипоксию способен оказывать определенное влияние на различные уровни иммунной защиты, общую резистентность и устойчивость организма к различным стрессорам. Низкая инфекционная защита, возможно, связана не только с гемодинамическими нарушениями, приводящими к развитию иммунодефицитного состояния, но и усугублению последнего как системными причинами (эмбриофетопатия), так и сбоем иммунной системы из-за удаления вилочковой железы (ВЖ).

Разделить на долевое участие фетальных, иммунных и неиммунных участников в формировании патологической конституции чрезвычайно тяжелая задача, тем более что эти факторы действуют не обособленно, а интегрированно, влияя друг на друга.

Наличие врожденного порока сердца само по себе является поводом рассматривать данную проблему и в рамках вероятной эмбриофетопатии, (в частности, контролируемой Нох-генами), чтобы исключить или подтвердить наличие НЭИСТМ разной степени выраженности (в т.ч. и очень минимальной, но потенциально не менее опасной, если речь идет о тотальной тимэктомии). Согласно концепции, представленной Кузьменко Л.Г., функционирование иммунной системы, в том числе ВЖ, зависит от качества ее внутриутробного формирования и формирования сопряженных с ней органов, контролируемого Нох-генами на очень ранней стадии эмбриогенеза [36, 37]. Допускается возможность реципрокного функционирования трех систем: нервной, эндокринной и иммунной (а также сердечно-сосудистой), сочетанность которых может проявляться при генетическом сбое в форме нервно-эндокринно-иммунного синдрома с тимомегалией (НЭИСТМ). В большинстве случаев эти взаимно ассоциированные синдромы (в рамках НЭИСТМ) выражены в легкой степени, но у определенной части имеются тяжелые пороки центральной нервной, эндокринной систем и врожденная тимомегалия [36]. В таком случае, как вариант, возможно и состояние вилочковой железы, квалифицируемое как врожденная дисплазия. Тертичный А.С., на основании анализа биопсийного и аутопсийного

материала тканей ВЖ 90 детей с ВПС, описывает в основе ее увеличения реактивную гиперплазию, соответствующую начальным стадиям акцидентальной инволюции. В группе детей, у которых отмечалось уменьшение размеров органа, автор описывает выраженные инволютивные изменения ВЖ, а в случаях выявленной тяжелой атрофии ВЖ с истощением Т-клеточного лимфопоэза не исключает врожденную дисплазию органа [38].

Помимо Тертичного А.С., увеличение размеров ВЖ у детей с ВПС описывают многие исследователи, в т.ч. Кузьменко Л.Г., Зайратьянс О.В., и Ивановская Т.Е. [39-41]. Увеличение размеров ВЖ не всегда свидетельствует о повышенной функциональной активности органа [40]. В ряде случаев оно может сочетаться с иммунодефицитным состоянием [38, 41]. В качестве примера здесь приведены работы Донецкой А.Д. и соавт. (2014, 2017), где указано, что у детей с тимомегалией имеется снижение абсолютного количества CD3+CD4+CD45RA+CD31+ лимфоцитов крови, которое коррелирует со снижением уровня ТРЭК. Хотя, по мнению авторов, оценка снижения содержания RTE по фенотипическому маркеру CD31+ уступает по чувствительности методу определения ТРЭК [21, 42]. Эти совокупные обстоятельства важны с позиции оценки отправления функций ВЖ на ранних этапах развития плода и ребенка (последний триместр беременности, период новорожденности, первые три года жизни), когда эта железа наиболее активна. Очень важно, какой функциональный и морфологический тимический потенциал ребенок будет иметь к моменту рождения: способный развивать достаточное иммунное обеспечение в новых условиях или нет, что может быть наиболее вероятно в случаях врожденной тимомегалии (как проявление НЭИСТМ).

До настоящего времени, накануне и во время операции по поводу ВПС (сочетанной с вынужденной тимэктомией), врачами не принято обращать особое внимание на состояние вилочковой железы, ее размеры, наличие аберрантного тимуса, подвергать пристальному морфологическому исследованию, оценивать ее функциональное состояние на современном уровне (например, по показателю Т-лимфопоэтической функции тимуса, т.е. по количеству Т-лимфоцитов, носителей ТРЭК или CD3+CD4+CD45RA + CD31+. Исключение могут составлять случаи забора ткани ВЖ для пересадки, например, детям с «полным» синдромом ДиДжорджи) [43]. Поэтому всегда имеется очень высокий риск развития у ребенка (в послеоперационном периоде, или отдаленном) инфекционных

осложнений с угрозой для жизни. Особенно это может касаться детей раннего возраста, ВЖ которых имела измененные размеры и объем (мегалотимус, микротимус), часто относящихся к группе ЧБД, с низкими темпами физического развития. Удаление такого тимуса может быть намного опаснее, чем в случаях, когда его размеры соответствуют границам референсных значений, поскольку тимопоэтическая функция его должна быть снижена по определению. Тимус у этих детей к моменту операции может иметь признаки незаконченной дифференцировки и не успеть передать многие иммунорегуляторные функции на «периферию». На нем была сосредоточена большая часть иммуномоделирующих функций, и удаление его в младенческом возрасте может привести к более высокой инфекционной заболеваемости с неблагоприятным исходом. В связи с этим, очень важна профессиональная оценка антенатального и прижизненного анамнеза, функциональных и морфометрических параметров ВЖ, и иммунного профиля до момента операции на сердце с сочетанной с тимэктомией. Операция по максимальной возможности должна быть органосохраняющей, хотя бы частично.

Angela Deya-Martinez и соавт. (2020) также в своей статье констатируют большой дефицит научных исследований в мире, посвященных долгосрочному наблюдению в катамнезе и оценке последствий ранней тимэктомии (в младенческом возрасте) у детей. На основании обзора имеющихся работ, посвященных этой тематике, авторы обращают внимание, что многие пациенты после удаления вилочковой железы не попадают в группу часто болеющих детей, несмотря на иммунологические данные, которые аналогичны далеко зашедшей возрастной инволюции (приводят термин – «иммунологическое старение»). У некоторых развивается повышенный риск инфицирования или лимфоретикулярного злокачественного новообразования. В связи с этим, авторы также предлагают, чтобы во время операции часть ткани тимуса по возможности была сохранена. В качестве более адекватной оценки долгосрочных прогнозов тимэктомии авторы предлагают сопоставление катамнезов оперированных детей с катамнезом пациентов с частичным синдромом ДиДжорджи [44].

Работы в этом направлении продолжают.

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. Dallakyan DN, Razumovskiy AYU. Thoracoscopic thymectomy in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2012; 5: 46-50. Russian (Даллакян Д.Н., Разумовский А.Ю. Торакоскопическая тимэктомия у детей //Детская хирургия. 2012. № 5. С. 46-50.)
2. Kogut KA, Bufo AJ, Rothenberg S, Love T. *Pediatr Endosurg Innov Techn*. 2001; 5(2): 20-22.)

3. Miller JF. Immunological functions of the thymus. *Lancet*. 1961; 2: 748-749.
4. Zinger FB, Mikhaylova TN, Bavykina MN. The state of natural defense factors in thymectomized rats. *The role of the thymus in health and pathology*: collection of articles scientific works ed. ED Goldberg. Tomsk, 1979. P. 59-63. Russian (Зингер Ф.Б., Михайлова Т.Н., Бавыкина М.Н. Состояние естественных факторов защиты у тимэктомированных крыс //Роль тимуса в норме и патологии: сб. научных работ под ред. Е.Д. Гольдберга. Томск, 1979. С. 59-63.)
5. Degtyareva EA, Kuzmenko LG, Tyurin NA. Immunotropic drugs in pediatric cardiology. *Vestnik aritmologii*. 2000; 18: 20-21. Russian (Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А. Иммунотропные средства в детской кардиологии //Вестник аритмологии. 2000. № 18. С. 20-21.)
6. Frolenko AL. Clinical and immunological characteristics of children after thymectomy: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2011. 26 p. Russian (Фроленко А.Л. Клинико-иммунологическая характеристика детей после тимэктоми: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 26 с.)
7. Brearley S, Gentle TA, Baynham MI, Roberts KD, Abrams LD, Thompson RA. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin exp immunol*. 1987; 70(2): 322-327.
8. Smolyagin AI, Frolenko AL, Prodeus AP, Yarilin AA. The immune status of children after surgical treatment for congenital heart defects. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2011; 2-1(35): 200-201. Russian (Смолягин А.И., Фроленко А.Л., Продеус А.П., Ярилин А.А. Иммунный статус детей после оперативного лечения по поводу врожденных пороков сердца //Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 2-1(35). С. 200-201.)
9. Mussatto KA, Hoffmann RG, Hoffman GM, Tweddell JS, Bear L, Cao Yu, Brosig C. Risk and prevalence of developmental delay in young children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2014; 133(3): e570-577. doi: 10.1542/peds.2013-2309.
10. Nesterova IV. Principles of immunorehabilitation in children with secondary immunodeficiency conditions. *Issues of protection of motherhood and childhood*. 1992; 2: 93-100. Russian (Нестерова И.В. Принципы проведения иммунореабилитации у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями //Вопросы охраны материнства и детства. 1992. № 2. С. 93-100.)
11. Samuilova DSh. Diagnostic and prognostic informational content of the functional state of neutrophils and humoral immunity in patients of a cardiac surgery hospital: abstr. dis. ... doctor biol. sciences. M., 1999. 47 p. Russian (Самуилова Д.Ш. Диагностическая и прогностическая информативность функционального состояния нейтрофилов и гуморального иммунитета у пациентов кардиохирургического стационара: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1999. 47 с.)
12. Seyran AB, Senol S, Güzelmeriç F, Tuñçer E, Tongut A, Özberk B, et al. Effects of hypoxia its relationship with apoptosis, stem cells, and angiogenesis on the thymus of children with congenital heart defects: a morphological and immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(7): 8038-8047.
13. Sharykin AS. The first experience of using derinat in young children after the correction of congenital heart defects of the blue type. *Medical Department*. 2002; 4: 78-80. Russian (Шарыкин А.С. Первый опыт использования дерината у детей раннего возраста после коррекции врожденных пороков сердца синего типа //Медицинская кафедра. 2002. № 4. С. 78-80.)
14. Kostrykin MYu. Surgical treatment of congenital heart defects in young children with preservation of the thymus gland: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Rostov-on-Don, 2006. 21 p. Russian (Кострыкин М.Ю. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца у детей раннего возраста с сохранением вилочковой железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 21 с.)
15. Solov'yev GM. NTSSSKH im. A.N. Bakuleva. Institut kardiokirurgii im. V.I. Burakovskogo RAMN. Institut koronarnoy i sosudistoy khirurgii. T. 2. M., 1987. P. 183, 303-311. Russian (Соловьев Г.М. /ИЦССХ им. А.Н. Бакулева. Институт кардиохирургии им. В.И. Бураковского РАМН. Институт коронарной и сосудистой хирургии. Т. 2. М., 1987. С. 183, 303-311.)
16. Crumpton MJ, Sewell WA, Brown MH, Fink PJ, Kozak CA. The murine homologue of the T lymphocyte CD2 antigen: molecular cloning, chromosome assignment and cell surface expression. *Eur J Immunol*. 1987; 17: 1015-1020.
17. Basargina EN, Leontyeva IV, Kotlukova NP, Kovalev IA, Sharykin AS. Diagnostics and treatment of chronic heart failure in children and adolescents: Methodical recommendations. M., 2010. 80 p. Russian (Басаргина Е.Н., Леонтьева И.В., Котлукова Н.П., Ковалев И.А., Шарыкин А.С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков: Методические рекомендации. М., 2010. 80 с.)
18. Artemenko OI. Clinical, biochemical and immunological features of the development of pulmonary hypertension in congenital heart defects in young children. *Bulletin of RSMU*. 2007; 2/551: 194-195. Russian (Артеменко О.И. Клинико-биохимические и иммунологические особенности развития легочной гипертензии при врожденных пороках сердца у детей раннего возраста //Вестник РГМУ. 2007. № 2/551. С. 194-195.)
19. Frolenko AL. Clinical and immunological characteristics of children after thymectomy: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Orenburg, 2011. 24 p. Russian (Фроленко А.Л. Клинико-иммунологическая характеристика детей после тимэктоми: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011. 24 с.)
20. Halnon NJ, Gooper P, Chen DYH, Boechar MI, Uittenbogaart CH. Immune dysregulation after cardiothoracic surgery and incidental thymectomy: maintenance of regulatory T cells despite impaired thymopoiesis. *Clin Dev Immunol*. 2011; 2011: 915864. doi: 10.1155/2011/915864.
21. Donetskova AD, Nikonova MF, Vaganov PD, Smyslova ZV, Kuz'menko LG, Pashchenkov MV, et al. New way to thymopoiesis research in children with thymomegaly rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2014; 4: 264-268. Russian (Донецкова А.Д.,

- Никонова М.Ф., Ваганов П.Д., Смыслова З.В., Кузьменко Л.Г., Пашенков М.В. и др. Новый подход к исследованию тимопоэза при тимомегалии у детей //Иммунология. 2014. № 4. С. 264-268.)
22. Mancebo E, Clemente J, Sanchez J, Ruiz-Contreras J, De Pablos P, Cortezon S, et al. Longitudinal analysis of immune function in the first 3 years of life in thymectomized neonates during cardiac surgery. *Clin Exp Immunol.* 2008; 154(3): 375-383. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03771.x.
 23. Van Gent R, Schadenberg AWL, Otto SA, Nievelstein RAJ, Sieswerda GT, Haas F, et al. Long-term restoration of the human T-cell compartment after thymectomy during infancy: a role for thymic regeneration? *Blood.* 2011; 118(3): 627-634. doi: 10.1182/blood-2011-03-341396.
 24. Brearley S, Gentle TA, Baynham MI, Robert KD s, Abrams LD, Thompson RA. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol.* 1987; 70(2): 322-327.
 25. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, Duperrier A, Keller M, Grubeck-Loebenstien B, et al. Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood. *J Clin Invest.* 2009; 119(10): 3070-3078. doi: 10.1172/JCI39269.
 26. Wells PR, Parkman R, Smogorzewska E, Barr M. Neonatal thymectomy: does it affect immune function? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115: 1041-1046. doi: 10.1016/S0022-5223(98)70403-9.
 27. Arron ST, Ribeiro RM, Gettie A, Bohm R, Blanchard J, Yu J, et al. Impact of thymectomy on the peripheral T cell pool in rhesus macaques before and after infection with simian immunodeficiency virus. *Eur J Immunol.* 2005; 35(1): 46-55. doi: 10.1002/eji.200424996.
 28. Madhok AB, Chandrasekran A, Parnell V, Gandhi M, Chowdhury D, Pahwa S. Levels of recent thymic emigrant cells decrease in children undergoing partial thymectomy during cardiac surgery. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12(5): 563-565. doi: 10.1128/CDLI.12.5.563-565.2005.
 29. Hirotsugu K, Tominaga T, Sugano M, Hayabuchi Y, Egawa Y, Takahama Y, Kitagawa T. Complete but not partial thymectomy in early infancy reduces T-cell-mediated immune response: three-year tracing study after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145(3): 656-662, 662.e1-2.
 30. Donetskova AD, Frolenko AL, Troshina VV, Smolyagin AI, Yarilin AA. Thymus excision rings in peripheral blood lymphocytes. Age dynamics and influence of thymectomy. *Immunology.* 2010; 6: 293-299. Russian (Донецкова А.Д., Фроленко А.Л., Трошина В.В., Смолягин А.И., Ярилин А.А. Тимусные эксцизионные кольца в лимфоцитах периферической крови. Возрастная динамика и влияние тимэктомии //Иммунология. 2010. № 6. С. 293-299.)
 31. Donetskova AD. A new approach to the study of T-lymphopoiesis using the determination of T-excision rings in experiment and clinic: abstr. dis. ... doctor med. sciences. M., 2013. 48 p. Russian (Донецкова А.Д. Новый подход к исследованию Т-лимфопоэза с помощью определения Т-эксцизионных колец в эксперименте и клинике: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2013. 48 с.)
 32. Prelog M, Keller M, Geiger R, Brandstätter A, Würzner R, Schweigmann U, et al. Thymectomy in early childhood: significant alterations of the CD4(+)CD45RA(+) CD62L(+) T cell compartment in later life. *Clin Immunol.* 2009; 130(2): 123-132. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.023.
 33. Eysteinsdottir JH, Freysdottir J, Haraldsson A, Stefansdottir J, Skaftadottir I, Helgason A, Ogmundsdottir HM. The influence of partial or total thymectomy during open heart surgery in infants on the immune function later in life. *Clin Exp Immunol.* 2004; 136(2): 349-355. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02437.x.
 34. Rovda Y I, Shmulevich SA, Shabal'din AV, Shabal'dina EV, Mynyaylova 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., Шмудевич 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.)
 35. Shmulevich SA. The influence of risk factors on the formation of congenital heart defects and clinical indicators of children and adolescents: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Tomsk, 2018. 22 p. Russian (Шмудевич С.А. Влияние факторов риска на формирование врожденных пороков сердца и клинические показатели детей и подростков: автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2018. 22 с.)
 36. 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.)
 37. Nichols JG, Martin AR, Wallas BJ. From neuron to brain: Translation from English. 4th ed. M.: URRS, 2003. P. 523-531. Russian (Николс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж. От нейрона к мозгу: Пер. с англ. 4-е изд. М.: УРПС, 2003. С. 523-531.)
 38. 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 (Тертичный А.С. Клинико-морфологические изменения вилочковой железы у детей с врожденными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 21с.)
 39. 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.)
 40. 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.)
 41. 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. ... докт. мед. наук. М., 1988. 29 с.)

42. Doneckova AD, Nikonova MF, Vaganov PD, Mitin AN. Features of T-lymphopoiesis in children with thymomegaly. *Molecular Diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian scient. and pract. conf. with intern. participation*. М., 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.)
43. Nezelof C. Thymic pathology in primary and secondary immunodeficiencies. *Histopathology*. 1992; 21(6): 499-511. doi: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb00437.x.
44. Deya-Martinez A, Flinn AM, Gennery AR. Neonatal thymectomy in children-accelerating the immunologic clock? *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(2): 236-243. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.028.

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
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.
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
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 Nikolaeвна, doctor of medical sciences, docent, professor of department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mnn1911@mail.ru
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.
ЮНКИНА Яна Вячеславовна, канд. мед. наук, зав. педиатрическим специализированным отделением, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	YUNKINA Yana Vyacheslavovna, candidate of medical sciences, head of the pediatric specialized department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ЛУКОЯНЫЧЕВА Елена Борисовна, врач клинической лабораторной диагностики, зав. иммунологической лабораторией, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	LUKOYANYCHEVA Elena Borisovna, doctor of clinical laboratory diagnostics, head of the immunological laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.