

ПАТОЛОГИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

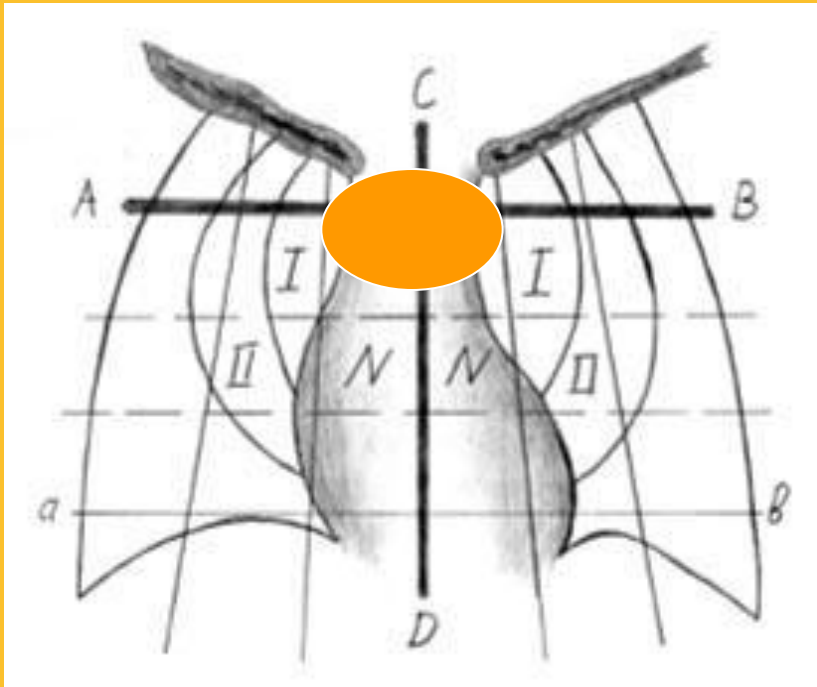
**Лекция для студентов
Кафедра педиатрии № 2**

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА

(thymus; синоним: зобная железа, тимус) — железа внутренней секреции, центральный орган иммуногенеза, регулирующий формирование и функционирование системы иммунитета

Удаление ВЖ у новорожденных животных ведет к резкому угнетению роста и развития организма, нарушению систем иммунитета и к гибели

АНАТОМИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ



- в верхнем отделе переднего средостения, непосредственно за грудиной:
 - нижняя граница – на уровне основания сердца
 - верхняя – на уровне яремной ямки
- две асимметричные доли возможны дополнительные группы долек
- кровоснабжение – от внутр. груд., верх. и ниж. щитовид. артерий
- иннервация – веточки блужд. и симпатич. нервы

ЭМБРИОГЕНЕЗ ТИМУСА

- Закладывается на 4 нед. в/у развития
- 7-12 нед. – формирование основных структур (критический период), первые лимфоциты
- в фетальном периоде – интенсивный гемопоэз
- к рождению структурно-функционально сформирована полностью
- масса в среднем 15-20 грамм
- дифференцирована широкая кора и относительно узкое мозговое вещество

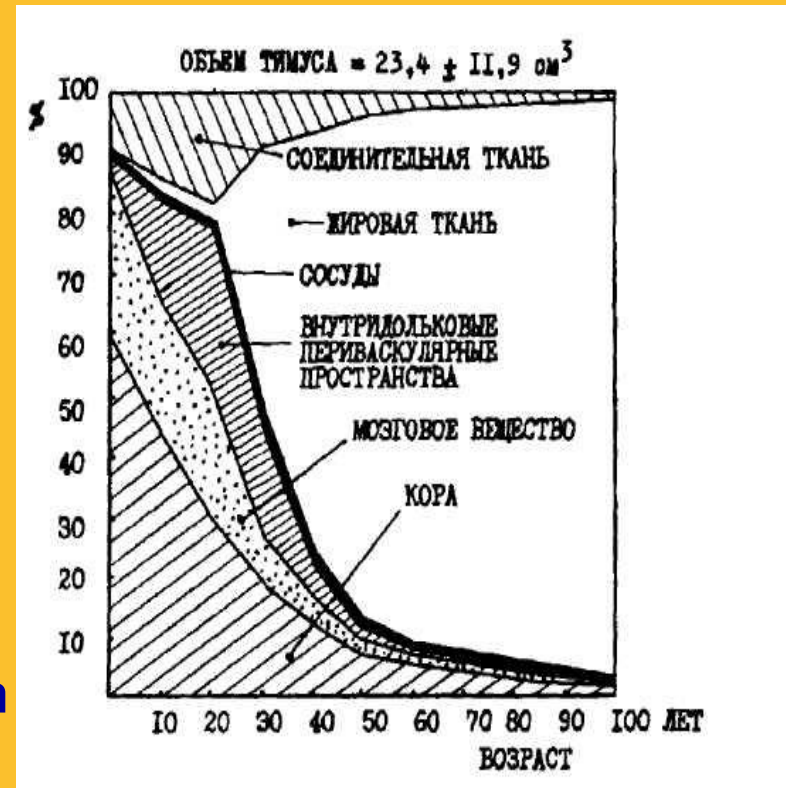
ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ТИМУСА

4 ЗОНЫ В КОРЕ И МОЗГОВОМ ВЕЩЕСТВЕ:

- **субкапсулярный** - пролиферация и начало дифференцировки пре Т-лимфоцитов (*клетки-"няньки"* - тимические гормоны)
- **внутренний кортикальный** - созревание Т-лимфоцитов и становление аутоотолерантности (*эпителий и макрофаги с антигенами системы HLA, гуморальные факторы*)
- **медулярный /мозговое вещество/** - антигенозависимое созревание зрелых Т-лимфоциты
- **внутридольковые периваскулярные пространства** – «транспортные пути» для лимфоцитов и мезенхимальных клеток

Возрастная (физиологическая) инволюция тимуса

- увеличение массы в первые месяцы жизни
- 1-10 лет - атрофия со скоростью 1,5% в год
продукция тимических гормонов максимальная
- 10-25 лет - атрофия усиливается
- 25-40 лет - атрофия достигает скорости 5% в год
- старше 40 лет - атрофия со скоростью 0,1% в год
- 70-90 лет продукция тимических гормонов падает на 50-70%
- полная атрофия у человека — 120 лет



Основная функция тимуса - контроль пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов

Биологически активные вещества тимуса

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ	протимозин α , тимозин α (1-11); тимозин β (3-10); тимический гумор. ф.; тимический фактор X; тимулин; тимопоэтин
ХЕМОТАКСИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	тимотаксин, ИЛ-1
РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ	ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-7; тимусный Т-кл. ф.; колониостимул. гранулоцитарно-макрофаг. ф.; тимоцитарный специф. пептид
НЕЙРОПЕПТИДЫ	нейрофизин, вазопрессин, окситоцин, нейроспецифическая энолаза, соматостатин, хромогранин А

Нейроэндокринно-иммунные взаимоотношения тимуса

СИНЕРГИЗМ:

с инсулином, гормоном роста, соматомединами, пролактином

АНТАГОНИЗМ:

с паратгормоном, половыми стероидами

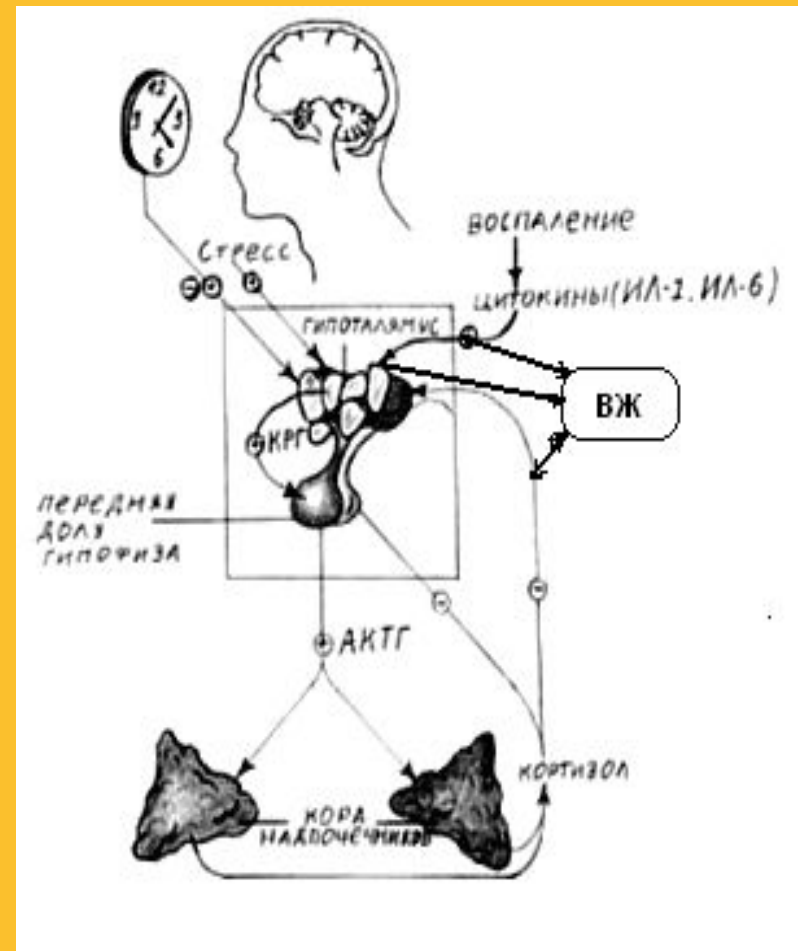
СВЯЗЬ С ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМОЙ:

- цитокины усиливают секрецию КРГ →
возрастание АКТГ → рост кортизола
выработка адреналина и
норадреналина:

**латентная функциональная
недостаточность надпочечников** →

дефицит глюкокортикоидов →
гиперплазия лимфоидной ткани тимуса

→ **недостаточность тимических
гормонов**



АКЦИДЕНТАЛЬНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ – резкое уменьшение тимуса под влиянием заболеваний, травм, голодания, охлаждения

ТЕОРИЯ АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА Г.СЕЛЬЕ

I фаза – тревоги:

**антигенной стимуляцией → усиленная пролиферация-
альтерация → миграция зрелых Т-лимфоцитов в кровь
возрастание глюкокортикоидов → гибель тимических
лимфоцитов**

II фаза – резистентности:

возрастает продукция тимических гормонов

III фаза - истощения:

**продолжает нарастать гибель и эмиграция из тимуса
Т-лимфоцитов, корковое вещество запустевает**

ТИМУС ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

- **АГЕНЕЗИЯ (аплазия)** – сочетается с агенезией паращитовидной железы, гипоплазией дуги аорты – **дефект клеточного иммунитета** – (синдром Ди-Джорджи)
- **ДИСПЛАЗИЯ** (тотальная, парциальная, гетерогенная) – **тяжелый комбинированный иммунодефицит** (швейцарский тип)
- **ГИПОПЛАЗИЯ** – **прогрессирующее нарушение Т-и В-кл. иммунитета**, с экземой и тромбоцитопенией (синдром Вискота-Олдрича)
- **ГИПО- и ДИСПЛАЗИЯ** – **дефицит Т-кл. иммунитета с признаками дисиммуноглобулинемии** (с-м Луи-Бар)
- **ДИСХРОНИЗМ** – незрелость и несвоевременная жировая трансформация - **обратимый дефект иммунитета** (с-м ЧБД), **агаммаглобулинемия** (с-м Брутона)

СИНДРОМ УВЕЛИЧЕННОГО ТИМУСА (ТИМОМЕГАЛИЯ) - УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЕМА И МАССЫ ТИМУСА ВЫШЕ ПРЕДЕЛЬНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ С СОХРАНЕНИЕМ НОРМАЛЬНОЙ ГИСТОАРХИТЕКТониКИ

ПРИЧИНЫ ТИМОМЕГАЛИИ

- *увеличение в 1-ой стадии акцидентальной инволюции*
- *ложная гипертрофия (расрастание жировой ткани)*
- *лимфофолликулярная гиперплазия*
- *опухоли тимуса (тимомы, лимфомы, тератомы)*
- *лейкозная инфильтрация, гистиоцитозы*
- *врожденная тимомегалия*
- *приобретенная тимомегалия*

ВРОЖДЕННАЯ ТИМОМЕГАЛИЯ

- ❖ Частота по данным секции у детей – 0,9%
- ❖ Более половины – дети до 3-х лет
- ❖ 36% - мертворожденные
- ❖ 16% - первый год жизни
- ❖ Мальчики – в 2-2,5 раза чаще
- ❖ Самопроизвольная регрессия у 98% к 3-5 годам
- ❖ Летальность на 1-м году – 4,5%
- ❖ 20% - смерть скоропостижно

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ

- ❖ Масса тимуса превышает возрастную норму на 70%
- ❖ Уменьшение зрелых Т-л, при увеличении содержания незрелых Т-л до 90 %
- ❖ Снижение на 25% циркулирующих Т-л
- ❖ Снижение супрессорной активности Т-л
- ❖ Снижение образования Ig A и M и повышение образования Ig G
- ❖ Снижение уровня тимических гормонов

ТИМУС-ЗАВИСИМАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:

- гипофункция тимуса
- недостаточность Т-системы
- дисфункция системы В-лимфоцитов

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОЙ ТИМОМЕГАЛИИ



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ

- ◆ Инфекционная заболеваемость в 3,6 раза выше
- ◆ Бронхиальная астма в 15 раз выше
- ◆ Аутоиммунные заболевания в 4.7 раз выше
- ◆ Осложнения вакцинации в 30 раз выше

ХАРАКТЕРНО:

- лимфо-пролиферативные и аутоиммунные заболевания
- третично-вторичной надпочечн. недостаточность при стрессе:
 - снижение зрелых Т-л → недостат. продукция ИЛ-1 и ИЛ-6
 - недостаточная активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой с-мы → снижение кортиколиберина АКТГ
 - кортизола → снижение катехоламинов →

тяжелые гемодинамические расстройства
(status thymicolymphaticus)

ДИАГНОСТИКА ТИМОМЕГАЛИИ

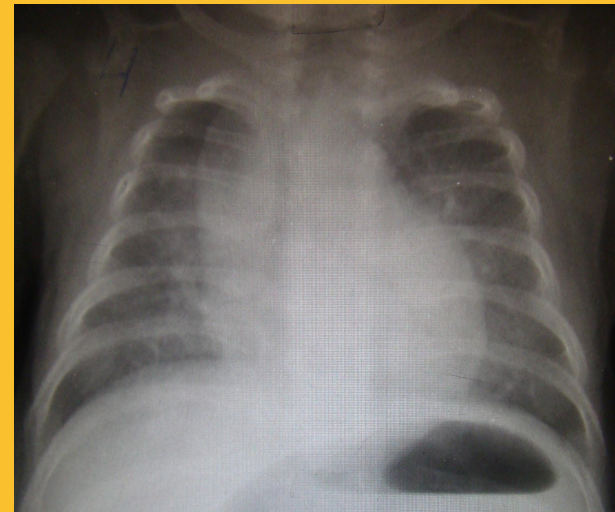
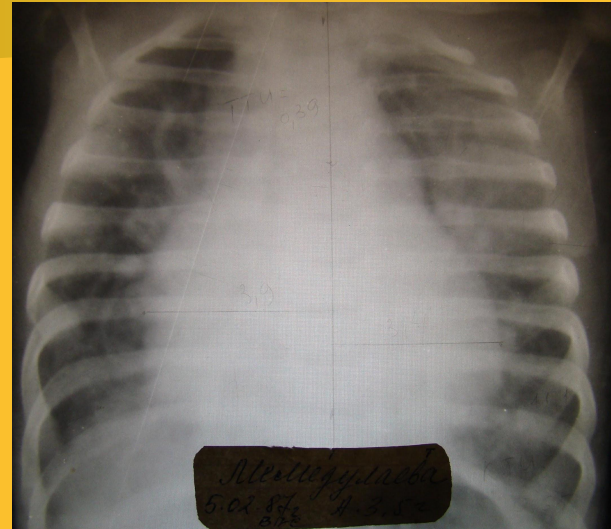
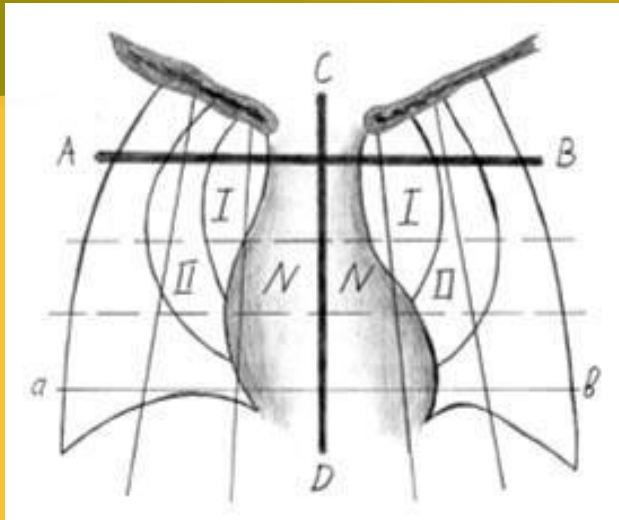
КОНТИНГЕНТ РИСКА

- ❑ **СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ:** онкологическая, эндокринная, аутоиммунная патология
- ❑ **АНТЕНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД:** хроническая гипоксия, родовой травматизм
- ❑ **МНОЖЕСТВЕННЫЕ СТИГМЫ** дизэмбриогенеза, ВПР
- ❑ Паратрофия, вегето-висцеральные дисфункции, мышечная гипотония, гипертензионно-гидроцефалический с-м, фебрильные судороги
- ❑ **ФЕНОТИП:** мягкие круглые формы тела, некоторая пастозность тканей, относительно крупными чертами лица, прямой тип лба, широко расставленные и широкоовальные глаза, относительно короткий нос и низким переносьем, средней величины или толстые губы, короткий подбородок, короткая шея, относительно увеличен поперечник тела, широкое лицо, грудная клетка, плечи, ладони, стопы, пальцы, слабо пигментирована кожа, светлый окрас волос и глаз, слабо развита мускулатура
- ❑ **ОАК:** абсолютная нейтропения

ОБЪЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ

- **ОСМОТР:** опухолевидное образование, выступающее из-за рукоятки грудины, стридорозное дыхание, цианоз лица, и шеи, деформация грудной клетки с выпячиванием грудины
- **ПАЛЬПАЦИЯ:** у грудных во время крика - II и IV пальцы на грудинные концы ключиц, III - в яремной ямке - опухолевидное образование
- **ПЕРКУССИЯ:** в вертикальном положении, II ребро или II м/р от периферии к центру, в норме укорочение не более 0,5 см кнаружи от края грудины с обеих сторон
- **РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ И УЗ-СКАНИРОВАНИЕ**

РЕНГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ТИМОМЕГАЛИИ



Тактика и стратегия ведения детей с тимомегалией

- ❖ подтвердить существование других пороков развития, б/х дефектов, коррегировать их
- ❖ информировать родителей о возможных экстремальных состояниях, иметь дома мочегонные быстрого действия, глюкокортикоиды , одноразовые шприцы
- ❖ проводить профосмотры в зависимости от сопутствующих отклонений, при отсутствии – наблюдение по графику здоровых детей не реже 1 раза в год
- ❖ R-контроль тимуса не рекомендуется, УЗИ до инволюции не чаще 1 раза в год
- ❖ после инволюции тимуса дети нуждаются в наблюдении: склонность к ОРВИ, аллергическим, аутоиммунным и лимфопролиферативным реакциям
- ❖ не допускать необоснованных вмешательств (лучевая нагрузка, электролечение, вакцинации)
- ❖ помочь родителям в определении рациональных условий жизни, воспитания, обучения ребенка

ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ

- **СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОВОДИТЬ НЕ СЛЕДУЕТ**
- **СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ СРЕДОСТЕНИЯ** (3-4 мес. – запрокидывание головы, стридор, опухоль в яремной ямке, отечность и цианоз лица и шеи): преднизолон 1-2 мг/кг/сут или гидрокортизон 5-10 мг/кг/сут в/м
- **РАЗЛИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:** соответствующая терапия
- **ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ:** не противопоказано
- **СТРЕССЫ И ТЯЖЕЛЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:** глюкокортикоиды - 1,5-2 мг/кг/сут per os, 3-5 дней
- **ПЛАНОВАЯ ОПЕРАЦИЯ:** за 3-7 дней до операции – преднизолон 1,5 мг/кг/сут, в день - гидрокортизон в/м или в/в - 25 мг, во время - 25 мг в/м или в/в и еще 2 раза после по 25 мг через 6 ч., еще 2 дня – аналогично; еще 2-3 дня преднизолон из расчета 1,5 мг/кг/сут, со снижением до отмены на 7 день
- **ЭКСТРЕННАЯ ОПЕРАЦИЯ:** в день операции - гидрокортизон - 25 мг в/м 4 раза в день, еще 2 дня по 25 мг в/мышечно 4 раза в день, еще 3 дня преднизолон из расчета 1,5 мг/кг/сут со снижением до отмены на 7-й день

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ

- Сохраняется способность вырабатывать иммунитет
- Чаще бывают местные и общие реакции
- Вакцинация при I-II ст. - в обычном режиме, по календарю
- Вакцинация при II- III ст. - для профилактики осложнений: *за 5 дней до и столько же после – антигистаминные и мембраностабилизирующие (вит. E, аэвит) в возрастных дозах; сразу после вакцинации – однократно диуретики в возрастной дозировке*
- Вакцинация часто болеющих ОРВИ - *через 2 мес. после п/к тактивина, 2 мкг/кг - 5-7 инъекций*
- При большой степени тимомегалии – отвод до естественного уменьшения

ПРИОБРЕТЕННАЯ ТИМОМЕГАЛИЯ

- ❖ **ВСТРЕЧАЕТСЯ У ВЗРОСЛЫХ, ПОДРОСТКОВ И ДЕТЕЙ**
- ❖ **ПАТОГЕНЕЗ** – заболевания приводящие к первичному и вторичному хроническому гипокортицизму
 - первичный г. – б. Аддисона, травмы, воспаление, кровоизлияние множ. метастазы надпочников
 - вторичный г. – гипоталамический с-м, васкулиты диэнцефальной области
- ❖ **ПРИЧИНЫ СМЕРТИ** – тяжелые, резистентные к терапии инфекционные, инфекционно-аллергические заболевания, хирургические операции

Ключевые положения:

- **ТИМОМЕГАЛИЯ** - маркер эмбриофетального дисморфогенеза, сопровождаемый формированием гипоплазии органов с нарушенной или компенсированной функцией последних
- **ПРОЯВЛЕНИЯМИ** тимомегалии являются диэнцефальные расстройства, дисфункция гипофиза, надпочечниковая недостаточность
- **ИММУННЫЕ РАССТРОЙСТВА** при тимомегалии относят к ВИДС преимущественно Т-системы
- **СИНДРОМ** тимомегалии относит к категории лиц с дисфункцией системы биологической защиты, группе высокого риска развития различных заболеваний
- **РЕБЕНОК** с тимомегалией должен находиться под постоянным медицинским наблюдением до передачи к терапевтам