

Клиническая медицина

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.438-053.2-078.33

Ваганов П.Д.¹, Никонова М.Ф.², Яновская Э.Ю.¹, Манджиева Э.Т.¹, Донецкова А.Д.^{1,2}

Т-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ У ДЕТЕЙ С ТИМОМЕГАЛИЕЙ

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва;²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, г. Москва

♦ 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⁺CD25^{hi}), а также активированных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD25^{lo} и CD3⁺HLA-DR⁺). Усиление выраженности изменений наблюдалось по мере прогрессирования степени тимомегалии. Исключение составили регуляторные Т-клетки, уровень которых был снижен при тимомегалии I и II степени, а при тимомегалии III степени приближался к показателям возрастной нормы. Также было показано, что способность Т-клеток к дифференцировке в цитокин-продуцирующие клетки типов Th1 и Th2 возрастает по мере увеличения выраженности тимомегалии, однако практически не выходит за рамки, свойственные группе сравнения. Т-лимфопения при тимомегалии сопряжена с ослаблением эмиграции Т-клеток из тимуса в периферический отдел иммунной системы. Эти изменения вызывают функциональный дефицит Т-клеточного звена иммунной системы и могут способствовать проявлению её несостоятельности, особенно в условиях повышенной нагрузки при воздействии патогенов.

Ключевые слова: дети; тимомегалия; Т-лимфоциты; субпопуляции; Т-лимфопоэз; Т-рецепторные эксцизионные кольца.

Для цитирования: 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; 23(6): 298—302.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-6-298-302>

Для корреспонденции: Донецкова Альмира Дмитриевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории дифференцировки лимфоцитов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, Москва; доц. кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, E-mail: almira_donetskova@yahoo.com

Vaganov P.D.¹, Nikonova M.F.², Yanovskaya E.Yu.¹, Mandzhieva E.T.¹, Donetskova A.D.^{1,2}

THE T-CELL IMMUNITY IN CHILDREN WITH MEGALOTHYMUS

¹The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation²The state research center «The institute of immunology» of the Federal medical biological agency of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation

♦ The indices of T-cell immunity are decreased in children of early age with megalothymus: content of T-cells (CD3⁺), T-helpers (CD4⁺ T-cells), cytotoxic T-lymphocytes (CD8⁺ T-cells), regulatory T-cells (CD4⁺CD25^{hi}) and also activated T-lymphocytes (CD4⁺CD25^{lo} и CD3⁺HLA-DR⁺). The increasing of expression of alterations was observed as degree of megalothymus was progressing. The only exclusion were regulatory T-cells. Their level was decreased under megalothymus degree I and II and was closer to indices of age standard under megalothymus degree III. Also, it was demonstrated that capacity of T-cells to differentiation to cytokine-producing cells type Th1 and Th2 increases as far as increases expression of megalothymus. However, this process remains within framework inherent to comparison group. The T-lymphopenia under megalothymus is conjugated with decreasing of emigration of T-cells from thymus to peripheral section of immune system. These alterations bring on deficiency of T-cell chain of immune system and can favor manifestation of its incapacity especially in conditions of increased load under effect of pathogens.

Keywords: children; megalothymus; T-lymphocytes; sub-population; T-lymphopoiesis; T-receptor excisional rings.

For citation: Vaganov P.D., Nikonova M.F., Yanovskaya E.Yu., Mandzhieva E.T., Donetskova A.D. The T-cell immunity in children with megalothymus. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(6): 298—302. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-6-298-302>

For correspondence: Almira D. Donetskova, doctor of medical sciences, leading researcher of the laboratory of differentiation of lymphocytes. the state research center «The institute of immunology» of the Federal medical biological agency of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation, E-mail: almira_donetskova@yahoo.com

Information about authors:

Donetskova A.D., <http://orcid.org/0000-0003-2465-2444>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.06.17

Accepted 27.06.17

Тимомегалия (лат. Thymus — тимус, megalia — увеличение) — это состояние, наблюдающееся преимущественно у детей раннего возраста, при котором отмечается увеличение объема и массы вилочковой железы выше предельных возрастных значений с сохранением нормальной морфологической структуры этого органа [1, 2]. В настоящее время для обозначения данного

состояния часто используют термин «синдром увеличенной вилочковой железы» [3]. Существует точка зрения, что увеличение тимуса у детей грудного возраста является вариантом нормы, но есть и противоположное мнение, рассматривающее тимомегалию как патологию: проявление аномалии развития и функционирования нейро-иммунно-эндокринной системы [1, 4, 5]. В ряде

работ показано, что дети с увеличением вилочковой железы чаще болеют инфекционно-воспалительными и аллергическими заболеваниями с осложнённым течением, нередко заканчивающимся неожиданным летальным исходом [6, 7]. В зарубежной литературе проблема увеличенной вилочковой железы в основном рассматривается в плане дифференциальной диагностики с опухолями тимуса (при миастении) и средостения, перикардитом, плевритом и другими состояниями [8—10].

Таким образом, единого мнения относительно природы и клинической значимости тимомегалии до сих пор не сложилось [6, 11]. Неясно, следует ли рассматривать увеличение размеров тимуса как первичный процесс [7, 12], отражающий дефект развития этого органа и проявляющийся иммунодефицитом, или это вторичное проявление нарушений эндокринной регуляции тимуса с первичной гипопункцией коры надпочечников [5, 13].

Поскольку тимус является центральным органом иммунной системы, в котором осуществляется развитие, созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов, можно предположить нарушение Т-клеточного иммунитета при тимомегалии. Действительно, в предыдущих работах обнаружены признаки гипопункции Т-клеточного звена иммунной системы: снижение численности Т-лимфоцитов и изменение их субпопуляционного состава [3, 6, 7, 11]. В настоящей работе, помимо оценки субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (в том числе Т-регуляторных клеток), мы оценили функциональную активность тимуса и Т-лимфоцитов при тимомегалии. Функциональную активность тимуса оценивали по содержанию в Т-лимфоцитах крови Т-рецепторных эксцизионных колец (ТРЭК), которые представляют собой кольцевидные структуры ДНК, образующиеся в процессе перестройки генов Т-клеточного рецептора в тимусе, коррелирующие с интенсивностью Т-лимфопоэза и эмиграцией Т-клеток из тимуса [14, 15].

Материал и методы

Обследовано 70 детей с тимомегалией в возрасте до 1 года, находившихся на стационарном лечении в Морозовской детской клинической больнице в связи с заболеваниями респираторного тракта (ОРВИ, обструктивные бронхиты). Группа сравнения включала 25 детей без тимомегалии с ОРВИ/обструктивным бронхитом. Содержание ТРЭК определяли у 32 детей с тимомегалией и у 18 детей без тимомегалии в возрасте до 1 года.

Размер тимуса устанавливали рентгенологически на основе величины кардио-тимико-торакального индекса (КТТИ): отношение ширины тимуса к ширине грудной клетки на уровне куполов диафрагмы. Тимомегалия I степени (КТТИ 0,33—0,36) выявлена у 9 детей, II (КТТИ 0,37—0,42) — у 40, III (КТТИ 0,43 и более) — у 21 ребёнка.

Из периферической крови обследованных детей выделяли мононуклеарную фракцию путём центрифугирования в одноступенчатом градиенте плотности фиколла-верографина (плотность 1,077 г/мл) по методу А. Воуям [16]. Мембранный фенотип клеток оценивали методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, меченных флуорохромами. Клетки инкубировали с моноклональными антителами в PBS (фосфатно-солевом буфере) с 1% BSA (бычьим сывороточным альбумином) и 0,1% Na₂N₃ в течение 30 мин при +4°C. Использовали моноклональные антитела к CD3, CD4, CD8, меченные флуоресцеинизотиоциана-

том (FITC), и антитела к CD25, HLA-DR, меченные фикоцитрином (PE) (Becton Dickinson). Лазерную цитометрию клеток осуществляли на проточном цитометре BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson) в стандартном режиме. Анализ данных проводили с помощью программного обеспечения FlowJo 7.6.

Для оценки пролиферации лимфоцитов в культуру мононуклеаров крови ($0,5 \cdot 10^6$ на 1 мл среды) вносили фитогемагглютинин (ФГА) в конечной концентрации 10 мкг/мл и культивировали в течение 72 ч. За 18 ч до завершения культивирования в лунки вносили 40 кБк ³H-тимидина и оценивали включение тимидина на счётчике β-сцинтилляций. Результаты выражали в импульсах в минуту (имп/мин). Для оценки ответа лимфоцитов на действие митогенов рассчитывали индекс стимуляции: отношение включения метки в присутствии и в отсутствии митогена.

Клетки, продуцирующие цитокины, определяли общепринятым методом [17]. Для индукции синтеза цитокинов к клеткам добавляли форболмирикат ацетат (ФМА, Sigma) в концентрации 25 нг/мл и иономицин (Sigma) в концентрации 1 мкг/мл. Для предотвращения выхода цитокинов из клеток добавляли брэфелдин А (Golgi Plug, Becton Dickinson). После культивирования в течение 18 ч лимфоциты дважды отмывали, фиксировали 4% раствором параформальдегида в течение 10 мин при 4°C и дважды отмывали PBS. Лимфоциты пермеабилizировали в 0,1% растворе сапонина (Sigma) в течение 20 мин при комнатной температуре в темноте. Для выявления внутриклеточных цитокинов к клеткам, осажённым центрифугированием, добавляли антитела к CD3, меченные FITC, и антитела к IFNγ или к IL-4, меченные PE (Becton Dickinson). После 30-минутной инкубации при комнатной температуре в темноте клетки отмывали от несвязавшихся антител 0,1% раствором сапонина, фиксировали 1% параформальдегидом (Sigma) и исследовали методом проточной цитометрии.

Для выделения нуклеиновых кислот (из 1 млн клеток) использовали наборы «Проба НК» (ДНК-Технология). Концентрацию ДНК определяли спектрофотометрически, соотношение $A_{260/280}$ составляло 1,6—2,0. Для постановки ПЦР использовали набор реагентов TaqMan Universal PCR Master Mix Reagents Kit (Applied Biosystems). Для определения ТРЭК использованы следующие праймеры: прямой 5'-CGT GAG AAC GGT GAA TGA AGA GCA GAC A-3', обратный 5'-CAT CCC TTT CAA CCA TGC TGA CAC CTC T-3', а также флуоресцентно-меченный олигонуклеотид (зонд) 5'-FAM-TTT TTG TAA AGG TGC CCA CTC CTG TGC ACG GTG A-MGB-3' [14]. Расчёт количества копий ТРЭК проводили с использованием стандартной кривой, полученной по разведениям плазмиды с известной концентрацией ДНК ТРЭК. Результаты выражали числом копий ТРЭК на 1 тыс лимфоцитов. Для определения количества геномной ДНК использован β-актин (Applied Biosystems). Амплификацию осуществляли на приборе 7300 Applied Biosystems Real-time PCR System по следующей программе: 1 цикл — 50°C 2 мин, 95°C 10 мин; 50 циклов — 94°C 30 с, 60°C 30 с. Измерение уровня флуоресценции выполняли на каждом цикле при температуре 60°C.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов непараметрического анализа. Исследованные количественные показатели представляли в виде Me (L—H), где Me — медиана, L — нижний квартиль, H — верхний квартиль. Для сопоставления

Таблица 1

Процентное содержание Т-лимфоцитов, их субпопуляций и активационных молекул у детей с тимомегалией в сопоставлении с контрольной группой соответствующего возраста

Показатель	Группа сравнения, n = 25	Тимомегалия			
		все дети, n = 70	I степень, n = 9	II степень, n = 40	III степень, n = 21
Лимфоциты	53 (42—68)	40,50* (34,00—51,00)	48 (41—55)	40* (35—51,5)	37* (30—48)
CD3 ⁺	79,5 (72,7—85,45)	74,30* (64,60—79,90)	74,2 (67,7—81,7)	72,9* (64,3—79,9)	75,5 (64,5—79,55)
CD4 ⁺	58 (52,1—62,9)	53,00 (45,50—61,48)	58,9 (49,1—65,22)	52,55 (42,95—60,04)	56,75 (45,95—62)
CD8 ⁺	19,7 (15,9—25,7)	18,10 (14,60—23,10)	16,4 (14,6—21,5)	18,15 (14,55—23,05)	19,8 (14,05—24,65)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,94 (2,04—3,41)	2,95 (2,08—3,93)	3,37 (2,4—3,68)	2,79 (1,96—4)	2,83 (2,1—3,97)
CD4 ⁺ CD25 ^{hi}	4,11 (3,6—4,55)	3,65 (2,99—4,41)	3,23 (2,91—3,5)	3,63 (2,74—4,27)	4 (3,63—5,8)
CD4 ⁺ CD25 ^{lo}	2,64 (2—3,76)	1,87* (1,40—3,02)	2,53 (1,5—4,6)	1,91* (1,25—3,11)	1,87* (1,5—2,6)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD3 ⁺	3,01 (1,8—4,5)	2,40 (1,30—4,20)	2 (1,05—4,68)	2,5 (1,4—4,3)	2,25 (1,15—2,85)

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 4 * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

Показатели численности Т-лимфоцитов, их субпопуляций и активационных молекул у детей с тимомегалией в сопоставлении с контрольной группой соответствующего возраста

Показатель, 10 ⁹ /л	Группа сравнения, n = 25	Тимомегалия			
		все дети, n = 70	I степень, n = 9	II степень, n = 40	III степень, n = 21
Лейкоциты	11 (9,2—12,6)	10,15 (8,80—12,10)	10,1 (6,7—11,2)	10,25 (8,8—12,4)	9,8 (9,5—12,5)
Лимфоциты	5,51 (4,75—6,43)	4,19* (3,44—5,15)	4,92 (3,52—5,18)	4,39* (3,52—5,2)	3,77* (3,31—4,56)
CD3 ⁺	4,42 (4,04—4,94)	2,96* (2,37—3,56)	2,95* (2,44—3,8)	3,15* (2,37—3,98)	2,85* (2,02—3,33)
CD4 ⁺	3,24 (2,82—3,61)	2,14* (1,71—2,82)	2,36* (1,56—3,05)	2,12* (1,76—2,95)	2,32* (1,54—2,56)
CD8 ⁺	1,11 (0,88—1,5)	0,82* (0,61—1,05)	0,7* (0,63—0,83)	0,82* (0,61—1,02)	0,83* (0,56—1,17)
CD4 ⁺ CD25 ^{hi}	0,23 (0,17—0,26)	0,15* (0,12—0,22)	0,14* (0,09—0,18)	0,14* (0,11—0,22)	0,18 (0,15—0,22)
CD4 ⁺ CD25 ^{lo}	0,13 (0,1—0,24)	0,1* (0,05—0,14)	0,12 (0,08—0,16)	0,1 (0,05—0,14)	0,09* (0,06—0,11)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD3 ⁺	0,15 (0,09—0,24)	0,1* (0,06—0,17)	0,1 (0,05—0,17)	0,11 (0,07—0,21)	0,08* (0,05—0,14)

двух групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна—Уитни. Различия групп полагали статистически значимым при $p < 0,05$. Обработку проводили в программном пакете StatSoft Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлены показатели, позволяющие сопоставить численность Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а также некоторых активационных молекул на мононуклеарных клетках у детей с тимомегалией и в группе сравнения. Статистически значимые отличия всех детей с тимомегалией (независимо от степени процесса) от группы сравнения, обнаружены по всем исследованным показателям Т-клеточного иммунитета: все показатели у детей с тимомегалией были ниже, чем в группе сравнения. Обнаружено значимое снижение относительного и абсолютного содержания Т-клеток (CD3⁺), абсолютного содержания Т-хелперов (CD4⁺ Т-клеток), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺ Т-клеток) и регуляторных Т-клеток (CD4⁺ CD25^{hi}). Также снижено содержание активированных Т-клеток (CD4⁺ CD25^{lo} и CD3⁺ HLA-DR⁺).

При сопоставлении изменений показателей со степенью тимомегалии в целом наблюдалось усиление их выраженности по мере прогрессирования тимомегалии, в наибольшей степени это касалось изменения содержания лимфоцитов (см. табл. 1 и 2). При тимомегалии I степени относительных изменений показателей Т-клеточного иммунитета не выявлено, однако наблюдалось снижение абсолютного содержания Т-клеток, в частности Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток (CD4⁺ CD25^{hi}), уровень активационных молекул был в норме. При тимомегалии II степени изменения затрагивали все звенья Т-клеточного иммунитета, однако экспрессия молекул активации была не нарушена. При крайней степени тимомегалии (III) было снижено абсолютное содержание всех Т-лимфоцитов (Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов), также нарушена экспрессия активационных молекул, при этом уровень регуляторных Т-клеток увеличился и приближался к показателям возрастной нормы. Подобные изменения могут свидетельствовать о декомпенсации процесса и нарастании иммунодефицита, поскольку регуляторные Т-клетки играют важную роль в подавлении иммунного ответа.

При дополнительном изучении эффекта активации лимфоцитов *in vitro* (пролиферативный ответ на ФГА) отмечено некоторое снижение включения ³H-тимидина у детей с тимомегалией I и II степени, при тимомегалии III степени отмечалась тенденция к росту этого показателя (табл. 3). Однако статистически значимых изменений функциональной активности периферических Т-лимфоцитов не выявлено.

Исследование содержания Т-клеток, продуцирующих ключевые цитокины Th1- и Th2-клеток (IFN γ и IL-4, соответственно) при стимуляции ФМА и иономицином *in vitro*, показало отсутствие значимых отклонений этих показателей от уровня в контроле. Исключение составило снижение абсолютного содержания Th2-клеток у детей с тимомегалией I степени. Причём, как следует из табл. 4, при тимомегалии I степени отмечалось снижение обоих типов

Таблица 3

Спонтанная пролиферация и ответ Т-клеток на действие митогена у детей с тимомегалией в сопоставлении с контрольной группой соответствующего возраста

Показатель	Группа сравнения, n = 25	Тимомегалия			
		все дети, n = 70	I степень, n = 9	II степень, n = 40	III степень, n = 21
Спонтанное включение ³ H-тимидина, имп/мин	3922 (2947—5777)	3309 (2540—4928)	3326 (2599—5053)	3020 (2548—4928)	3717 (2403—4479)
ФГА-индуцированное включение ³ H-тимидина, имп/мин	128147 (91219—185795)	120523 (85987—139391)	101937 (81032—134170,5)	97733 (85064—134604)	137393 (107124—158390)
Индекс пролиферации	36,11 (22,81—42,87)	31,07 (21,5—46,1)	26,47 (22,6—39,58)	27,76 (19,94—40,08)	38,97 (24,13—57,51)

цитокинпродуцирующих клеток по сравнению с контрольной группой (Th1 — статистически незначимо), при тимомегалии II степени выявлено приближение их к уровню контроля, а при тимомегалии III степени — относительное его превышение, хотя и незначимое статистически. Следовательно, способность Т-клеток к дифференцировке в цитокинпродуцирующие клетки типов Th1 и Th2 возрастает по мере увеличения выраженности тимомегалии, однако практически не выходит за рамки, свойственные группе сравнения.

Итак, тимомегалия у детей сопряжена с Т-лимфопенией, затрагивающей как CD4⁺, так и CD8⁺ клетки, причём эти изменения нарастают параллельно увеличению степени тимомегалии. Поскольку увеличение размеров тимуса (тимомегалия) неизбежно сочетается с нарастанием числа тимоцитов, можно предположить «задержку» незрелых Т-клеток в тимусе и нарушение притока зрелых Т-клеток из тимуса в периферический отдел иммунной системы. В настоящей работе мы провели оценку содержания клеток, недавно эмигрировавших из тимуса, по уровню ТРЭК в мононуклеарах периферической крови. Было выявлено статистически значимое снижение числа копий ТРЭК в пересчете на 1 тыс лимфоцитов у детей с тимомегалией (табл. 5). Наблюдаемые различия высоко достоверны ($p = 0,00078$). Снижение числа ТРЭК не коррелировало со степенью выраженности увеличения тимуса (данные не представлены). Если сделать поправку на более низкое содержание Т-клеток у детей с тимомегалией (у детей с тимомегалией 4,19 млрд Т-клеток в 1 л крови при 5,51 млрд Т-клеток в группе сравнения, т. е. в 1,32 раза меньше), полученная величина будет ещё ниже, чем в группе сравнения — 119,6 млн против 431,7 млн Т-клеток, недавно эмигрировавших из тимуса, в группе сравнения. Таким образом, нами получены свидетельства ослабления эмиграции Т-клеток из тимуса в периферический отдел иммунной системы у детей первого года жизни с тимомегалией. Эти изменения вызывают функциональный дефицит Т-клеточного звена иммунной системы и могут способствовать проявлению её несостоятельности, особенно в условиях повышенной нагрузки при воздействии патогенов. Поэтому детей с тимомегалией можно рассматривать как детей из группы риска, предрасположенных к более частым заболеваниям. Также следствием ослабления эмиграции Т-клеток из тимуса может быть недостаточная элиминация «ненужных» и «опасных» клонов тимоцитов (приводящая к повышению клеточности тимуса, т. е. тимомегалии) и снижение эмиграции зрелых Т-клеток (приводящее к Т-лимфопении).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Таблица 5

Численность ТРЭК в мононуклеарах крови с тимомегалией в сопоставлении с контрольной группой соответствующего возраста

Показатель	Группа сравнения, n = 18	Тимомегалия, n = 32
ТРЭК, копий на 1 тыс. лимфоцитов	78,35 (61,42—84,88)	28,54* (20,08—42,83)

Примечание. * — $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 8—10, 12—15, 17 см. REFERENCES)

1. Зайратьянц О.В. Гиперплазия тимуса: классификация, проблемы пато- и морфогенеза, важность для патологии человека. *Архив патологии.* 1991; 53(10): 3—12.
2. Ивановская Т.Е., Катаасонова Л.П. Структура тимуса, иммунный статус и патологический процесс. *Арх. патологии.* 1986; 48(1): 3—9.
3. Заратьянц О.В. *Синдром увеличенной вилочковой железы у детей.* М.; 1993.
4. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Михеева И.Г. Особенности метаболизма у детей с синдромом увеличенной вилочковой железы. *Педиатрия.* 2000; (6): 15—20.
5. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Михеева И.Г. Гормональные нарушения у детей с синдромом увеличенной вилочковой железы и возможная их коррекция. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2000; 45(4): 32.
6. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Арион В.Я. Клинико-иммунологическая характеристика детей с синдромом увеличенной вилочковой железы и их коррекция. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2001; 46(3): 59—60.
7. Зайратьянц О.В., Серов В.В., Кузьменко Л.Г. Новые данные о тимомегалии как синдроме врожденном (первичном) иммунодефиците. *Архив патологии.* 1990; 52(6): 33—9.
11. Тюрин Н.А., Арион В.Я., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г., Байдун Л.В., Журавлева И.А. Т- и В-компоненты иммунной системы при острых бронхолегочных заболеваниях у детей с тимомегалией и без нее. *Педиатрия.* 1991; (6): 39—42.
16. Клаус Дж., ред. *Лимфоциты: методы.* Пер. с англ. М.: Мир; 1990.

REFERENCES

1. Zayrat'yants O.V. Hyperplasia of thymus: classification, problems of pathogenesis and morphogenesis, importance for human pathology. *Arkhiv patologii.* 1991; 53(10): 3—12. (in Russian)
2. Ivanovskaja T.E., Katasonova L.P. Thymus structure, immune status and pathological process. *Arkhiv patologii.* 1986; 48(1): 3—9. (in Russian)
3. Zayrat'yants O.V. *Large Thymus in Children [Sindrom uvelichennoy vilochkovoy zhelezy u detey].* Moscow; 1993. (in Russian)

4. Vaganov P.D., Martynova M.I., Mikheeva I.G. Features of metabolism in children with thymomegaly. *Pediatrics*. 2000; (6): 15—20. (in Russian)
5. Vaganov P.D., Martynova M.I., Mikheeva I.G. Hormonal disorders in children with thymomegaly and their correction. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2000; 45(4): 32. (in Russian)
6. Vaganov P.D., Martynova M.I., Arion V.Ya. The clinicimmunological characteristics of children with thymomegaly syndrome and their correction. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2001; 46(3): 59—60. (in Russian)
7. Zayrat'yants O.V., Serov V.V., Kuz'menko L.G. New data on thymomegaly as a syndrome of congenital (primary) immunodeficiency. *Arkhiv patologii*. 1990; 52(6): 33—9. (in Russian)
8. Priola A.M., Priola S.M. Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin. Radiol*. 2014; 69(5): e230—45.
9. Priola A.M., Priola S.M., Ciccone G., Evangelista A., Cataldi A., Gned D. et al. Differentiation of rebound and lymphoid thymic hyperplasia from anterior mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical-shift ratio and signal intensity index. *Radiology*. 2015; 274(1): 238—49.
10. Airel P.S., Steele M.B., Lin A.H., Seidensticker D.F., Shwayhat A.F. Pericarditis, thymic hyperplasia, and Graves' thyrotoxicosis: case report and review of the literature. *Mil. Med*. 2013; 178(7): e865—9.
11. Tyurin N.A., Arion V.Ya., Pushko L.V., Kuz'menko L.G., Baydun L.V., Zhuravleva I.A. T- and B-components of immune system at acute bronchopulmonary disease in children with and without thymomegaly. *Pediatrics*. 1991; (6): 39—42. (in Russian)
12. Higuchi T., Bartel F.O., Masuya M., Deguchi T., Henderson K.W., Li R. et al. Thymomegaly, microsplenitis, and defective homeostatic proliferation of peripheral lymphocytes in p51-Ets1 isoform-specific null mice. *Mol. Cell. Biol*. 2007; 27(9): 3353—66.
13. Guseinov S.H., Alijev M.I., Kurbanov T.H. New data on thymus pathophysiology in children. *Thymus*. 1990; 16(1): 55—8.
14. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H., Gage E.A., Massey J.M., Haynes B.F. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. 1998; 396(6712): 690—5.
15. Ribeiro R.M., Perelson A.S. Determining thymic output quantitatively: using models to interpret experimental T-cell receptor excision circle (TREC) data. *Immunol. Rev*. 2007; 216: 21—34.
16. Klaus G.G.B., ed. *Lymphocytes. A Practical Approach*. Oxford: IRL Press; 1987.
17. Jung T., Schauer U., Heusser C., Neumann C., Rieger C. Detection of intercellular cytokines by flow cytometry. *J. Immunol. Meth*. 1993; (159): 197—207.

Поступила 20.06.17
Принята к печати 27.06.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 617.713-089.844

Оганесян О.Г., Грдиканян А.А., Яковлева С.С., Гетадарян В.Р. ЧАСТИЧНЫЙ ДЕСЦЕМОТОРЕКСИС БЕЗ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ

ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, г. Москва

♦ В последние 20 лет сквозная кератопластика уступила свое лидирующее место селективной послойной кератопластике, при которой избирательно заменяют патологически измененные слои роговицы, в том числе эндотелий. Основная техническая задача всех методик эндотелиальной кератопластики — обязательное полное либо почти полное послеоперационное прилегание эндотелиального трансплантата к строме реципиента. Однако в литературе есть сообщения о резорбции отека при неприсоединении эндотелиального трансплантата и даже при его отсутствии.

Цель исследования. На основании ограниченных клинических наблюдений проанализировать результаты частичного десцеметорексиса (5,25 мм) без трансплантации у пациентов с эндотелиальной дистрофией роговицы (Fuchs).

Материал и методы. Исследовали максимальную корригируемую остроту зрения (МКОЗ), центральную толщину роговицы (ЦТР), плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) и оптическую плотность роговицы (ОПР) до, через 1 день, 1 нед, 1, 3 и каждые 6 мес после операции. В исследование вошли 6 пациентов с дистрофией Fuchs (средний возраст 63 ± 6,5 года), прооперированных в 2015 и 2016 гг., со сроком наблюдения не менее 6 мес. Острота зрения до операции в среднем составила 0,32 ± 0,17, средняя ЦТР 677 ± 76 мкм. У 2 больных присутствовал нативный хрусталик. Исследование одобрено этическим комитетом МНИИ ГБ им. Гельмгольца.

Результаты. Резорбция отека роговицы произошла у 2 (33%) пациентов, острота зрения увеличилась с 0,45 до 0,6. В разные сроки ПЭК варьировала от 549 до 689 кл/мм², ЦТР спустя 12 мес после операции уменьшилась с 613 ± 33 мкм до 553 ± 15 мкм.

Заключение. Десцеметорексис (5,25 мм) эффективен чаще при наличии нативного хрусталика, на более ранних стадиях дистрофий, вне зависимости от возраста пациента; десцеметорексис обеспечивает более низкие, чем ДМЕК, показатели МКОЗ и ПЭК, большие величины ЦТР. Показатели ЦТР и ОПР подвержены флуктуациям в разные сроки после десцеметорексиса (5,25 мм).

Ключевые слова: десцеметорексис; эндотелиальная кератопластика; эндотелиальная дистрофия; дистрофия Фукс.

Для цитирования: Оганесян О.Г., Грдиканян А.А., Яковлева С.С., Гетадарян В.Р. Частичный десцеметорексис без трансплантации при эндотелиальной дистрофии роговицы. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23(6): 302—307.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-6-302-307>

Для корреспонденции: Оганесян Оганес Георгиевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела травматологии и реконструктивной хирургии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, г. Москва, E-mail: oftalmolog@mail.ru

Oganesyan O.G., Grdikanyan A.A., Yakovleva S.S., Getadaryan V.R.

THE PARTIAL DISCEMETOREXIS WITHOUT TRANSPLANTATION IN CASE OF ENDOTHELIAL DYSTROPHY OF CORNEA

The Helmholtz Moscow research institute of eyes diseases of Minzdrav of Russia, 105062, Moscow, Russian Federation

♦ During the last 20 years, the penetrating keratoplasty gave in its leading place to selective lamellar keratoplasty when pathologically altered layers of cornea are selectively replaced, including endothelium. The main technical task of all procedures of endothelial keratoplasty is an obligatory complete or almost complete post-operative adjacency of endothelial transplant to stroma of recipient. However, there are publications concerning resorption of edema in case of separation of endothelial transplant and even at its absence.

The purpose of study. To analyze, on the basis of limited clinical observations, the results of partial discemetorexis (5.25 mm) without transplantation in patients with endothelial dystrophy of cornea (Fuchs).