

## ВЗГЛЯДЫ НА НЕКОТОРЫЕ ДИСКУССИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И КЛАССИФИКАЦИИ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Профессор А.К. ФЛОРИКЯН

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Представлены современные воззрения на классификацию, терминологические определения различных опухолей и опухолевидных образований вилочковой железы с учетом их морфологических, генетических, иммунологических, гормональных показателей. Приводятся факторы, способствующие возникновению опухолевых процессов в вилочковой железе.**

За последние десятилетия достигнуты определенные успехи в молодой науке — тимологии, возникшей на стыке трех медико-биологических дисциплин — иммунологии, эндокринологии и общей патологии. К сожалению, эти достижения мало известны широкому кругу врачей. Хотя Lantensan и Кау [по 1] впервые в 1867 г. подробно описали новообразование вилочковой (зобной) железы и за прошедшие годы накопилась большая литература, однако многие вопросы, касающиеся классификаций, клинической морфологии, гистогенеза ее новообразований, дифференцировки опухолей, различных методов лечения и др., остаются нерешенными. Особенно много дискуссионных вопросов возникает при диагностике и лечении органоспецифических и органонеспецифических опухолей вилочковой железы — тимом, рака генерализованной миастении с тиомой и др.

Актуальность проблемы хирургии опухолей вилочковой железы возрастает и в связи с тем, что, несмотря на совершенствование уже существующих и привлечение новых методов исследования — компьютерной томографии (КТ), магниторезонансной томографии (МРТ), электронной микроскопии, иммуногистохимии, — более широкое внедрение расширенных операций, комбинированной лучевой и химиотерапии, существенного возрастания эффективности лечения, уменьшения осложнений и летальных исходов не наблюдается.

Примером могут служить больные тимомами, у которых, как правило, злокачественный опухолевый процесс протекает с синдромом генерализованной миастении. Уже прошло более 100 лет как Weigert описал сочетание генерализованной миастении с опухолью вилочковой железы, а многие вопросы этого «загадочного» заболевания ждут своего окончательного решения. Каков этиопатогенез такого сочетания? Происходят ли специфические ультраструктурные изменения в вилочковой железе, отличные от таковых при генерализованной миастении? Какие формы тимом наиболее часто сопровождаются миастеническим синдромом? Какие нарушения возникают в системах гомеостаза и каково их значение в течении и терапии такого сочетания — злокачественной опухоли с миастеническим синдромом?

Наши взгляды на указанные дискуссионные проблемы, касающиеся классификаций, гистогенеза,

ультраструктурных, иммунных, гормональных нарушений, хирургического лечения опухолей и опухолевидных образований вилочковой железы, основаны на обследовании и лечении 1093 больных с истинными опухолями средостения, из которых у 215 были выявлены органоспецифические, органонеспецифические опухоли и кисты вилочковой железы (см. таблицу).

### *Нозологические формы истинных опухолей и кист средостения и непосредственные результаты хирургического лечения*

| Нозологические формы        | Всего  |      | Оперировано |      | Количество осложнений |      | Летальность |      |
|-----------------------------|--------|------|-------------|------|-----------------------|------|-------------|------|
|                             | абс.ч. | %    | абс.ч.      | %    | абс.ч.                | %    | абс.ч.      | %    |
| Патология вилочковой железы |        |      |             |      |                       |      |             |      |
| генерализованная миастения  | 456    | 41,7 | 370         | 81,1 | 31                    | 8,4  | 21          | 5,7  |
| тимомы                      |        |      |             |      |                       |      |             |      |
| кисты                       | 215    | 19,6 | 170         | 79,0 | 20                    | 11,7 | 17          | 19,0 |
| Прочие                      | 422    | 38,6 | 323         | 76,0 | 19                    | 5,9  | 4           | 1,2  |
| Всего                       | 1093   | 100  | 863         | 78,8 | 70                    | 7,9  | 42          | 4,8  |

Как видно из таблицы, из всех больных с истинными опухолями средостения патология вилочковой железы выявлена у 671 (62,3%), причем чаще всего — генерализованная миастения. Большое несоответствие в процентном отношении между патологией вилочковой железы и другими истинными новообразованиями средостения в первую очередь можно объяснить профилем отделений, где сосредоточивались больные с указанной патологией.

До настоящего времени нет общепризнанной классификации тимом, хотя их насчитывается более 20 вариантов и количество с каждым годом увеличивается. Отсутствие единой классификации связано со многими причинами, среди которых многообразие морфологической характеристики тимом, их эпителиальных клеток, степени лимфоидной инфильтрации, не соответствующее характеру роста, клинических проявлений, отсутствие четких иммуногистохимических, гормональных критериев, непредсказуемость

прогноза заболевания в зависимости от инвазивности опухоли имеют первостепенное значение.

Анализируя многочисленные классификации, начиная от R.Lattesа [2], предложенной в 1955 г., и заканчивая M.Wick, I.Rossai [3], необходимо отметить, что основными критериями выделения вариантов тимом в них являлось исследование степени лимфоидной инфильтрации в опухоли и морфологическая характеристика эпителиальных клеток.

J.Besznyak et al. [7], M.Marino, H.Muller-Hermellink [4], Г.А.Галил-Оглы, Д.С.Саркисовым [5] были предложены классификации тимом, принципиально отличающиеся от предложенных ранее. Критерием выделения морфологических особенностей тимом послужили стойкие различия между светлыми и темными эпителиальными клетками в кортикальной и модулярной зонах в неизменной вилочковой железе и ее опухолях, а не степень лимфоидной инфильтрации. Следовательно, эти классификации основаны на гистологическом строении и физиологических особенностях вилочковой железы. Внаиболее признанной и распространенной за рубежом классификации тимом по M.Marino, H.Muller-Hermellink [4], основанной на происхождении эпителиальных клеток вилочковой железы из двух зародышевых листков — светлых клеток кортикальной зоны из эктодермы, темных клеток модулярной зоны из энтодермы, — даны дифференциально-диагностические признаки вариантов тимом — кортикоклеточных, медуллярно-клеточных и смешанно-клеточных.

Такое гистологическое деление тимом, по данным ряда авторов, коррелирует с прогнозом и клиническими проявлениями заболевания. Считают, что кортикальные и, в меньшей степени, смешанно-клеточные тимомы, как правило, отличаются инвазивным ростом, быстро метастазируют в окружающие ткани и жизненно важные органы (головной мозг, печень, кости таза и др.). У большинства больных злокачественное новообразование сопровождается симптомами генерализованной миастении, трудно поддающейся медикаментозной коррекции. Медуллярные, смешанно-клеточные тимомы с выраженным медуллярным компонентом большей частью имеют доброкачественное течение без выраженных клинических проявлений. Однако основными недостатками всех перечисленных выше гистологических классификаций являются:

- 1) отсутствие или недостаточно четкая иммуногистохимическая характеристика вариантов тимом;
- 2) недостаточная аргументация клинических проявлений, злокачественности, метастазирования тимом в зависимости от гистогенеза клеточных элементов вилочковой железы. Почему, например, опухоли, состоящие из светлых эпителиальных клеток, всегда являются злокачественными, а состоящие из темных — доброкачественными? Не ясны особенности течения заболевания, клинической симптоматики смешанно-клеточных тимом и т.д.

Кроме того, повсеместного признания и внедрения этих классификаций, нам представляется, не происходит вследствие того, что для определения типа опухоли, как правило, требуется электронно-

микроскопическое исследование, доступное только научно-исследовательским центрам.

В1998 г.В.П.Харченко с соавт.[6] была предложена новая классификация, согласно которой все тимомы подразделяются на:

светлоклеточные:

с кортикально-клеточной дифференцировкой;

с медуллярно-клеточной дифференцировкой;

темноклеточные:

с кортикально-клеточной дифференцировкой;

с медуллярно-клеточной дифференцировкой;

смешанно-клеточные (из светлых и темных клеток).

Анализ приведенной классификации показывает, что она несколько усовершенствована, упрощена по сравнению с классификациями M.Wick, S.Rossai [3], Г.А.Галил-Оглы, Д.С.Саркисова [5], но все же базируется на гистологическом строении вилочковой железы, ультраструктурном сходстве эпителиальных клеток с кортикальными или медуллярными эпителиальными клетками неизменной железы. Эта классификация подкупает тем, что она основана на большом количестве клинико-морфологических наблюдений, в которых были обнаружены различные варианты тимом (светлоклеточные, темноклеточные, смешанно-клеточные), учитывает результаты светооптических и ультраструктурных исследований, клинические проявления (без или с симптомами генерализованной миастении) и степень злокачественности тимом (по наличию инвазии или метастазирования).

К сожалению, даже в этой классификации, в которой используются, по данным авторов, «наиболее устойчивые признаки опухолевых клеток, независимо от их гистогенеза» и совмещаются лучшие стороны классификаций Г.А.Галил-Оглы с соавт.[8], J.Besznyak et al. [7], M.Marino, H.Muller-Hermellink [4], В.П.Харченко с соавт.[6], остаются неясными, дискуссионными принципиальные положения, являющиеся основой установления вариантов тимом.

1. Дифференциально-диагностические признаки вариантов тимом (с кортикально-клеточной, медуллярно-клеточной дифференцировкой, смешанно-клеточной) не имеют количественной характеристики, и их количество определяется как «преобладают», «больше», «меньше», «много», «мало», «около», «различное число», что, естественно, недопустимо. Такая неточность относится не только к светооптическим, электронно-микроскопическим, но и к иммуногистохимическим симптомам. И это вполне понятно, поскольку до настоящего времени многие вопросы, связанные с гистогенезом клеточных структур вилочковой железы, в частности эпителиальных клеток, не уточнены. Так, например, З.С.Хлыстов [9] считает, что эпителиальные клетки вилочковой железы возникают из прехордальной пластинки, т.е. имеют единый гистогенез; большинство же авторов, в том числе и мы, связывают происхождение клеточных структур железы с разными зародышевыми листками, что затрудняет установление точной гистологической характеристики эпителиальных клеток и вариантов тимом.

2. Известно, что светлые и темные эпителиальные клетки встречаются как в кортикальной, так и

вмедуллярной зонах в различных сочетаниях, и процессы метаплазии и дисплазии эпителия в этих зонах идентичны. Поэтому, как мы убедились, даже на основании электронно-микроскопических исследований порой бывает трудно установить дифференциально-диагностические признаки вариантов тимом и четко отличить светло- или темноклеточную кортикально-кистозную тимому от медуллярно-клеточной.

3. Особенно велики трудности проведения гистогенетического деления тимом у больных, у которых опухолевое заболевание возникает при далеко зашедших процессах — IV, V фазах акцидентальной инволюции вилочковой железы. Хотя многие вопросы акцидентальной инволюции вилочковой железы сложны и еще не в полной мере изучены, однако известно, что в IV, V фазах «акцидентальной трансформации» [11] происходят выраженные, иногда необратимые изменения клеточных структур; регенераторно-пролиферативные процессы, вплоть до метаплазии, дисплазии эпителиальных клеток железы; инвазия слоев; нарушение строгой дифференцировки структурно-функциональных зон. Все эти процессы создают дополнительные трудности при определении четкой границы между кортикальной и медуллярной зонами.

4. На фоне нерешенных клеточно-структурных проблем большую ценность имели бы разработки, связанные с детализацией иммуногистохимических, дифференциально-диагностических признаков. Утверждение авторов, что «...пока нет четких маркеров, такая детализация не конструктивна в связи с крайне широкой вариабельностью гистологического строения тимом и их эпителиальных клеток, причем нередко в пределах одной опухоли» [6], лишний раз подтверждают негативные стороны рассматриваемой классификации.

5. Анализируемая классификация не отвечает в полной мере и современным основным требованиям онкологической классификации: учитывать в полной мере гистогенез опухоли, особенности ее клинической симптоматики, определять прогностическое значение в плане злокачественности опухоли. Как уже отмечалось, это связано главным образом с многообразием гистологического строения тимом, самих эпителиальных клеток как в опухоли, так и внеизмененной вилочковой железе.

Приведенные данные дают основание утверждать, что столь категоричное разделение тимом на три варианта — с кортикально-клеточной, медуллярно-клеточной дифференцировкой и смешанно-клеточные (из светлых и темных клеток) — в настоящее время является недостаточно обоснованной и нуждается в упрощении и уточнении.

Таким образом, в связи со многими неразрешенными, дискуссионными вопросами становится очевидным, что в настоящее время установить точно гистогенетические варианты тимом, основываясь только на светооптическом, электронно-микроскопическом сходстве опухолевых клеток с их неизменными аналогами в вилочковой железе, большей частью не представляется возможным. Многие аспекты классификации В.П.Харченко с соавт.[6] для ее всеобщего

признания нуждаются в дальнейших исследованиях и детализации дифференциально-диагностических признаков.

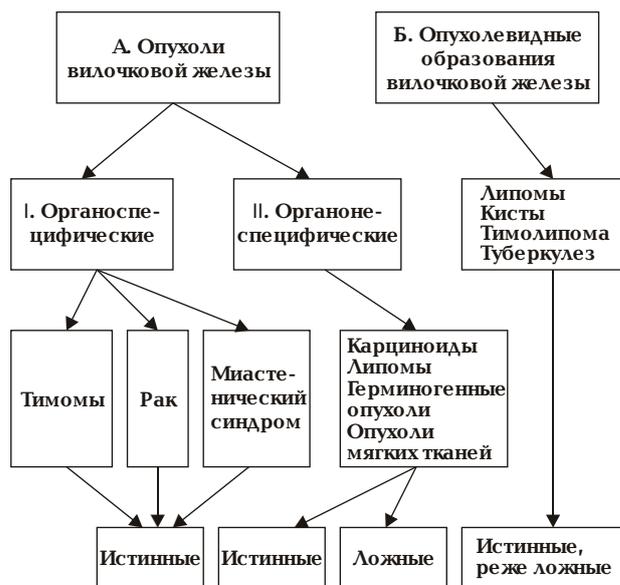
На основании изучения клинической, разнообразной рентгенологической семиотики, гистологической верификации удаленных новообразований, в том числе с использованием электронной микроскопии, комплексного изучения ультраструктурных, иммуногистохимических критериев, гормональной активности тимом, установления факторов, позволяющих уже при светооптическом исследовании определить не только гистогенез опухоли, но и прогнозировать дальнейшее течение заболевания и степень ее злокачественности, наконец, анализа ближайших и отдаленных результатов операции нами в свое время была разработана классификация опухолей и опухолевых образований вилочковой железы [11]. В соответствии с этой классификацией они разделяются на:

- тимомы с преимущественно лимфоидным компонентом;
- тимомы с преимущественно эпителиальным компонентом;
- тимомы лимфоэпителиальные;
- опухолевые образования.

Очевидно, что основным критерием дифференциально-диагностических признаков тимом является степень лимфоидной и эпителиальной инфильтрации, метаплазии опухоли. Как показали исследования, наиболее злокачественно протекают опухоли с преимущественно эпителиальным компонентом, а новообразования с преимущественно лимфоидным компонентом более «доброкачественные».

В настоящее время нами разработана классификация, представленная на приведенной ниже схеме.

Из приведенной классификации очевидно, что все новообразования вилочковой железы разделены



Классификация опухолей и опухолевидных образований вилочковой железы

нами на две большие группы. Группу А составляют в основном злокачественные, группу В — только доброкачественные новообразования железы. В свою очередь, опухоли вилочковой железы разделены на две большие группы — органоспецифические и органонеспецифические. Под органоспецифическими опухолями вилочковой железы мы подразумеваем в основном новообразования, гистогенез которых связан с ее эпителиальным компонентом. Это большая, разнообразная по морфологической характеристике группа состоит из преимущественно злокачественных опухолей и, в свою очередь, подразделяется на три группы. Первую группу составляют тимомы (преимущественно с лимфоидным компонентом, эпителиальным компонентом, лимфоэпителиальные); вторую — миастенический синдром и опухоль вилочковой железы; третью — чрезвычайно злокачественные новообразования — разные виды рака.

Долгое время под термином «тимома» подразумевали разнообразные по гистологическому строению новообразования вилочковой железы. Однако с середины 70-х годов прошлого столетия работами D. Snover et al. [12], S. Noryma et al. [13], M. Wick, J. Rosai [3], W.T. Vang et al. [14], R. Moretti et al. [15] и др. было доказано, что тимомы целесообразно считать опухоли, развившиеся из эпителиального компонента паренхимы вилочковой железы с незначительной клеточной атипией или без нее.

Анализ морфологических исследований показал, что характерными клеточными структурами тимом являются измененные, но сохраненные внутридольковые периваскулярные пространства, Т-лимфоциты на ранних стадиях дифференцировки, не поддающиеся опухолевой трансформации.

Что касается рака вилочковой железы, то большинство авторов считают его наиболее злокачественным первичным новообразованием средостения [3; 16; 17]. Основанием для такого взгляда служит то, что эта группа опухолей отличается от других новообразований вилочковой железы тем, что в них эпителиальные клетки полностью потеряли признаки органоспецифичности; отмечается значительная аплазия, полиморфизм, митоз клеток, распространение процесса в окружающие жизненно важные органы. Они весьма злокачественны, приводят к быстрому метастазированию опухолевого процесса не только в региональные лимфоузлы средостения, легкие, но и в кости таза, головной мозг, надпочечники. Другой особенностью рака вилочковой железы, в отличие от других форм тимом, является их редкое сочетание с симптомами генерализованной миастении и с другими аутоиммунными заболеваниями.

Из большой группы рака вилочковой железы — плоскоклеточного, веретенноклеточного, недифференцированного, лимфоэпителиального, светлоклеточного, мукоэпителиального — наиболее часто встречающейся его разновидностью являются высоко-, умеренно- и малодифференцированные варианты плоскоклеточного рака. По нашим данным, в последние годы несколько увеличилось количество больных раком вилочковой железы, особенно его высокодифференцированной плоскоклеточной

разновидностью. Некоторые авторы [3; 18; 19; 20] в связи с тем, что периферические клетки пластов опухоли, как правило, имитируют базальные клетки эпидермиса, опухоли отличаются медленным ростом и другими особенностями клинического течения заболевания, рекомендуют называть эту форму высокодифференцированного плоскоклеточного рака «эпидермоидной тимомой». Однако дальнейшие исследования, в том числе и наши, показали, что даже эта форма дифференцированного плоскоклеточного рака метастазирует в окружающие ткани. Поэтому мы присоединяемся к мнению тех ученых [6; 20], которые считают, что, учитывая гистогенез, течение заболевания, возможность злокачественного роста и прорастания опухоли в близлежащие органы, выделять ее в отдельную разновидность рака вилочковой железы — «доброкачественную», эпидермоидную тимому — нецелесообразно.

Изучение анамнеза, клинической симптоматики, отдаленных результатов убедило нас в правоте некоторых авторов [21; 22], выявивших, что степень злокачественности тимом в ряде наблюдений не соответствует их гистологическому строению. В связи с трудностями прогнозирования злокачественных тимом для отличия их от рака вилочковой железы ряд авторов [23–25] предлагает называть их в зависимости от степени инвазии не злокачественными, а инвазивными, или метастазирующими.

Вызывает дискуссию и термин, касающийся генерализованной миастении, протекающей с опухолевым процессом. В литературе большей частью применялся и применяется термин «тимома с миастеническим синдромом». Однако данные ряда авторов [5, 26–28] позволили научно обосновать и более целесообразно употреблять термин «генерализованная миастения с опухолью вилочковой железы». Подтверждением этому являются выявленные клинко-иммунологические, гистохимические, генетические различия двух типов генерализованной миастении и регенераторно-пролиферативные процессы, происходящие в клеточных структурах вилочковой железы у больных с опухолями и неопухолевыми изменениями. Так, нами обнаружен ряд характерных признаков иммунных, гормональных, генетических различий между генерализованной миастенией с опухолевым процессом и без него.

В отличие от органоспецифических процессов органонеспецифические опухоли вилочковой железы в основном возникают не из клеток этого органа, а непосредственно из эмбриональных клеточных структур переднего средостения с последующим вовлечением вилочковой железы в патологический процесс.

Группа опухолевидных образований вилочковой железы — это разнообразные кисты, липомы, туберкулез и др. Как правило, они являются доброкачественными, однако рентгенологически отличить эти опухолевидные образования от тимом порой бывает весьма сложно. Мы убедились в необходимости проведения такой строгой клинко-морфологической дифференцировки, поскольку тактика консервативного или хирургического лечения больных с органонеспецифическими, органоспецифическими,

особенно опухолевидными, образованиями вилочковой железы различна.

Кроме того, тщательное изучение дооперационных биопсий, послеоперационных удаленных препаратов с использованием электронной микроскопии, иммуноморфологии, гистохимии, анализа в динамике данных различных газо-, вазоконтрастных исследований, КТ, МРТ показало, что в ряде случаев в переднем средостении, в верхних отделах, в области расположения вилочковой железы внеоргано выявляется небольшая опухоль, капсула которой интимно спаяна большей частью с нижними отделами тела железы. В дальнейшем, по мере роста опухолевидного новообразования, отграничить его от остатков ткани вилочковой железы очень трудно, а порой и невозможно. В переднем средостении, в области расположения вилочковой железы определяется крупнобугристое или с гладкими контурами инкапсулированное или с инфильтративным ростом новообразование, напоминающее тимому. Поэтому все опухоли и опухолевидные образования вилочковой железы всех трех групп — органоспецифические, органонеспецифические, опухолевидные новообразования — по этиопатогенезу разделены нами на истинные, непосредственно происходящие из ткани вилочковой железы, и ложные — из клеток непосредственно средостения.

Большой частью отличить истинную опухоль и, в меньшей степени, опухолевидное новообразование вилочковой железы от ложной весьма сложно. Особые затруднения возникают при опухолях больших или гигантских размеров, когда инвазированное в ткань вилочковой железы новообразование разрушает ее капсулу, а сама железа представляется в виде еле заметной полоски на периферии опухоли. Но даже при таких процессах тщательное электронно-микроскопическое исследование препарата, взятого из различных частей капсулы опухоли, как правило, позволяет обнаружить атрофированные элементы преимущественно медуллярной зоны или резко видоизмененные тельца Гассалья.

Как неоднократно подчеркивалось, одной из характерных особенностей новообразований вилочковой железы является то, что они возникают из различных эмбриональных клеточных элементов (эктодермы, энтодермы и мезенхимальных клеток). Этим и объясняется многообразие морфологической характеристики злокачественных и доброкачественных опухолей вилочковой железы.

Клетки опухоли иногда так видоизменены, что трудно четко установить форму злокачественного процесса. Вот почему мы считаем неоправданным столь категорическое разделение злокачественных опухолей вилочковой железы на доброкачественные и злокачественные, так как мы имеем дело не исключительно, а лишь преимущественно с тем или иным клеточным составом тимом. Более того, ряд доброкачественных, длительно существующих опухолей вилочковой железы, особенно органонеспецифической группы, обладает инфильтративным ростом. Поэтому, по нашему мнению, все паренхиматозные опухоли вилочковой железы являются потенциально злокачественными. К доброкачественным мы относим те тимомы, которые

в день операции оказались доброкачественными макроскопически и при электронно-микроскопическом исследовании ткани, взятой из различных участков опухоли.

Деление на истинные и ложные формы опухолей вилочковой железы до некоторой степени объясняет патогенез тимом с миастеническим синдромом, но вызывает и ряд вопросов. Почему при одной и той же морфологической характеристике в одном случае тимомы протекает без миастенического синдрома, а в другом — с миастенией, с тяжелыми симптомами генерализованного процесса, миастеническими кризами, быстрым прогрессированием заболевания, трудно поддающегося медикаментозной и детоксикационной терапии? Имеют ли столь решающее значение в патогенезе и при лечении генерализованной миастении с тимомой те иммунные, гормональные нарушения, изменения функции инкреторных органов, гомеостаза, жизнеобеспечивающих систем организма, которые указываются в литературе и были выявлены нами? До настоящего времени на эти вопросы однозначного ответа нет.

Исследования показали, что при тимоме с миастеническим синдромом, некоторых злокачественных органонеспецифических опухолях, протекающих с нарушением функции инкреторных органов, взаимодействуют два ведущих фактора. С одной стороны, мультифакторное действие вилочковой железы как центрального органа иммунной системы, тесно взаимодействующей с железами внутренней секреции, имеющими, в свою очередь, важное значение в модуляции иммунного ответа, а с другой — специфические, патофизиологические нарушения, характерные для различных форм злокачественных новообразований организма. Указанные сложные взаимодействия и определяют особенности клинического течения генерализованной миастении с тимомой.

По данным О.В. Зайратьянца с соавт. [18; 29], В.П. Харченко с соавт. [6], О.Н. Мироненко [20], подтвержденным нашими исследованиями, появление симптомов генерализованной миастении при тимоме до некоторой степени связано с наличием в этих опухолях лимфоидных фолликулов, обуславливающих аутоиммунные изменения, нарушения эпителиально-лимфоидного взаимодействия в вилочковой железе с последующим развитием миастенических реакций.

Кроме того, в отличие от тимом при генерализованной миастении с ее опухолевым процессом обнаружен ряд показателей, которые могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики этих новообразований. В частности, было показано следующее.

1. У больных генерализованной миастенией с опухолевым процессом преобладают кортикально-клеточные тимомы и, в меньшей мере, смешанно-клеточные, обладающие инвазивным ростом.

2. Генерализованная миастения при тимоме протекает с симптомами II формы заболевания, при которой происходит нарушение формирования тимических телец, истинная пролиферация тимического эпителия.

3. Выявлены специфические аутоантитела, на-

рушающие дифференцировку эпителиальных клеток вилочковой железы.

4. Установлены нарушения функции местнодействующих тимических гормонов.

5. Обнаружены биологически активные вещества, по-видимому, влияющие на митоз эпителиальных клеточных структур.

Необходимо подчеркнуть, что классификации тимом, в которых основным критерием является степень лимфоидной и эпителиальной инфильтрации [31–33], не потеряли своего значения до настоящего времени. Они подкупают своей простотой, могут использоваться в практических учреждениях, так как для установления гистологической структуры опухоли достаточно иметь только светооптическую аппаратуру и, главное, при своей доступности они высокоэффективны, учитывают гистогенез опухоли, ее клинические проявления и прогноз злокачественного процесса.

И все же, выявлены ли специфические изменения, которые указывали бы на причину возникновения опухолевого процесса в вилочковой железе? Естественно, это сложный, еще не в полной мере изученный процесс, и в первую очередь он связан с разрешением вопросов о митозе, дисплазии, аплазии, анаплазии эпителиальных структур различных органов. Вилочковая железа, являясь не только центральным органом иммунной системы, но и эпителиальным, так как в ее клеточных компонентах преобладают эпителиальные клетки, давно привлекала внимание ученых. За последние десятилетия достигнуты большие успехи в изучении гистогенетических механизмов этих процессов [18; 34–36]. Все авторы отмечают, что процессы метаплазии и дисплазии, вплоть до развития структурной и клеточной атипии, признаков анаплазии, свойственны и вилочковой железе. Эти регенераторно-пролиферативные изменения, гиперплазия клеток эпителия с нарушением их созревания, появлением очагов клеточной пролиферации имеют большое значение для понимания природы новообразований железы, особенностей клинического течения заболевания.

Наши исследования показали, что при органоспецифических, в меньшей степени, органонеспецифических опухолях в вилочковой железе происходит два взаимосвязанных процесса. С одной стороны, возникает альтерация всех клеточных структур железы, субкапсулярной, внутренней кортикальной, медуллярной зон и прежде всего тех, которые являются первоначальной основой развития опухоли, а с другой — происходят процессы, напоминающие акцидентальную инволюцию вилочковой железы, которая приводит к быстрому, прогрессирующему снижению массы, объема и функциональной активности органа.

Ранее нами отмечались те пролиферативные, гистохимические, иммуноморфологические нарушения, которые выявляются у больных с различными формами генерализованной миастении, в том числе при ее опухолевом процессе.

Проведенные исследования показали, что уже при первой форме генерализованной миастении (ювенильный тип) у некоторых больных с различными хроническими патологическими процессами в эпителии медуллярной зоны обнаруживаются очаги пери-

целлюлярного фиброза, пролиферация эпителиальных клеток, избыточное накопление кератина в них, что расценивается Е.Ф. Лушниковым, В.М. Загребиним [37], Н.А. Краевским с соавт. [36], В.П. Харченко с соавт. [6] и др. как клеточная метаплазия.

При второй форме генерализованной миастении в вилочковой железе происходят более глубокие регенераторно-пролиферативные процессы. Атрофия истинной паренхимы железы сопровождается склерозом, липоматозом стромы, снижением формирования тимических телец в медуллярной зоне, очаговой множественной пролиферации незрелого эпителия с появлением в них клеток с крупными гиперхромными ядрами и гипертрофированными ядрышками, ядерным полиморфизмом, единичными митозами. Эти диспластические изменения эпителиальных клеток, наблюдаемые в различных зонах вилочковой железы, мы считаем, уже можно расценивать как предопухольный процесс.

Таковы современные воззрения на классификацию, терминологическое определение различных опухолей и опухолевидных образований в вилочковой железе, морфологические, генетические, иммунологические и гормональные различия генерализованной миастении с опухолевым процессом и без него, на факторы, способствующие возникновению новообразований в вилочковой железе.

#### Литература

1. Вишневский. А.А., Адамян А.А. Хирургия средостения.— М.: Медицина, 1977.— 339 с.
2. Lattes R. Thymoma and other tumors of the thymus: an analysis of 107 cases // *Cancer*.— 1962.— V.15.— P. 1224–1260.
3. Wick M., Rosai J. Epithelial tumors of the thymus // *Surgery of the thymus* / Ed. J.-C. Givel.— Berlin: Springer Verlag, 1990.— P.168–180.
4. Marino M., Muller-Hermelink H. Thymoma and thymic carcinoma // *Virchows Arch. A*.— 1985.— V. 407.— P. 119–149.
5. Галил-Оглы Г.А., Саркисов Д.С. Опухоли вилочковой железы // *Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека* / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова.— М.: Медицина, 1993.— Т.2.— С.372–405.
6. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Вешев П.С. Болезни вилочковой железы.— М.: Триада-Икс, 1998.— 232 с.
7. Besznyak J., Szende B., Lapi K. Mediastinal tumors and pseudotumors.— Budapest: Academiai Kiado, 1984.— P. 65–110.
8. Галил-Оглы Г.А., Ингберман Я.К., Бершанская А.М. Сравнительная ультраструктурная характеристика эпителиальных клеток вилочковой железы и тимом // *Арх. патол.*— 1988.— № 9.— С.51–60.
9. Хлыстов З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека.— М.: Медицина, 1987.— 212 с.
10. Лаиене Я., Сталюрайтис Е. Эндокринные железы новорожденного (функциональная морфология).— Вильнюс: Минтик, 1969.— С.196–229.
11. Зайцев В.Т., Флорикян А.К., Бойко В.В. Хирургическая тактика и лечение больных миастенией с учетом иммунореактивности и гормонального гомеостаза.— *Депонир. в ГЦНБ*.— М., 1993.— № Д—23710.— 170 с.

12. *Snover D., Levine G., Rosai I.* Thymic carcinoma five distinctive histological variants // *Am.J.Surg.Pathol.*— 1982.— V.6.— P.451–70.
13. *Noruma S., Shimizu N., Kurita A.* A case of adenocarcinoma of the thymus // *I.Jap.Assoc.Thorac.Surg.*— 1989.— V.37.— P.133–38.
14. *Vang W.T., Lei K.J., Metreweli C.* Plain radiography and computed tomography of invasive thymomas: clinic-radiologic-pathologic correlation // *Austr.Radiol.*— 1997.— V.41(2)— P.118–124.
15. *Moretti R., Nasuelli D.* Hepatic metastasis of thymoma // *Eur. J.Neurol.*— 2000.— V.7, № 1.— P.127–129.
16. *Wick M., Weiland L., Sheithaner B.* Primary thymic carcinomas // *Am.J.Surg.Pathol.*— 1982.— V.6.— P.613–630.
17. *Stephan J.L., Galambri C., Boucherson S.* Epstein-Barr virus-positive undifferentiated thymic carcinoma in a 12-year-old girl // *J.Pediatr.Hematol.Oncol.*— 2000.— V.22, № 2.— P.162–166.
18. *Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Инполитов И.Х.* Морфологическая и клинико-иммунологическая характеристика двух типов миастении // *Арх.патол.*— 1991.— № 8.— С.22–27.
19. *Kuntz C.A.* Thoracic surgical oncology // *Clin.Tech.Small Anim.Pract.*— 1998.— V.13, № 1.— P.47–52.
20. *Мироненко О.Н., Мироненко Т.В., Валуцкий В.В.* Опухоли и кисты средостения: клиника, диагностика, лечение // *Арх.клин.и экспер.мед.*— 2002.— Т.11, № 2.— С.166–168.
21. *Lisak R.* Myasthenia Gravis // *Surg.of the thymus / Ed. J.-C.Givel.*— Berlin: Springer Verlag, 1990.— P.165–181.
22. *Papla B., Rudnicka L., Dubiel-Bigaj M.* Thymomas and thymic carcinomas. Evaluation of the Muller-Hermeline classification // *Pol.J.Pathol.*— 1998.— V.49, № 4.— P.251–265.
23. *Kornstein M.* Cortical versus medullary thymomas: a useful morphologic distinction // *Hum.Pathol.*— 1988.— V.19.— P.1338–1339.
24. *Pan C.C., Wu H.P., Yang C.F.* The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases // *Ibid.*— 1997.— V.25.— P.893–899.
25. *Suster S., Moran C.A.* Thymoma, atypical thymoma and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms // *Am. J. Clin. Pathol.*— 1999.— V.111, № 6.— P.823–833.
26. *Maggi J., Gircone G., Donaldio M.* Thymoma: review of 159 cases with particular reference of result of surgical treatment // *Cancer.*— 1986.— V.58.— P.765–766.
27. Different HLA, DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia Gravis / *B.Carlsson, J.Wallin, R.Pizskanen et al.* // *Immunogen.*— 1990.— V.31.— P.285–290.
28. *Schneider P.M., Fellbaum C., Fink V.* Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors // *Ann.Surg.Oncol.*— 1997.— V.4.— P.48–56.
29. *Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Хавинсон В.Х.* Патология тимуса при миастении: причина или следствие? // *Сов.мед.*— 1990.— С.18–25.
30. Thymoma: a clinicopathologic study / *P.Bernatz, S.Khousori, E.Harrison, W.Taylor* // *I.Torac.Cardiovasc.Surg.*— 1961.— V.42.— P.424–444.
31. *Rosai J., Levine G.* Tumors of the Thymus: Atlas of tumor pathology.— Washington: Armed Forces Inst. of Pathol.— 1976.— P.26–33, 133–137.
32. *Levine G., Rosai J.* Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts // *Hum.Pathol.*— 1978.— V.9.— P.495–515.
33. *Саркисов Д.С.* Опухоли вилочковой железы // *Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека* // Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова.— М.: Медицина, 1982.— С.344–350.
34. *Гольберт З.В., Лавникова Г.А., Франк Г.А.* Морфогенез рака (предрак, предынвазивный и ранний инвазивный рак) // *Ранняя онкологическая патология.*— М.: Медицина, 1985.— С.56–74.
35. *Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П.* Структура тимуса, иммунный статус и патологический процесс // *Арх.патол.*— 1986.— № 1.— С.3–9.
36. *Краевский Н.А., Смольяников А.В., Франк Г.А.* Предраковая дисплазия и рак // *Патологоанатомическая диагностика опухолей человека.*— М.: Медицина, 1993.— Т.1.— С.62–74.
37. *Лушников Е.Ф., Загребин В.М.* Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития // *Арх.патол.*— 1997.— № 2.— С.84–90.

Поступила 18.03.2003

## THE OPINIONS ABOUT SOME DISPUTABLE PROBLEMS OF ETIOPATHOGENESIS AND CLASSIFICATION OF ORGAN-SPECIFIC NEOPLASMS ON THE THYMUS

A.K. Florikian

### Summary

The author presents modern ideas about the classification and definitions of various tumors and tumor-like formations of the thymus with the account of their morphological, genetic, immunological, hormonal indices. The factors providing tumor process development in the thymus are described.