

DOI: 10.26693/jmbs06.05.069

УДК 616.438-006-092.19-039:614.1(477.54)

Белозьоров І. В., Проценко О. С., Ремньова Н. О.,

Чумак Л. І., Кудревич О. М.

СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ПУХЛИНИ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ ТА АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНО ЗНАЧУЩИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З ТИМОМАМИ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Метою даного дослідження було визначення структури захворюваності на пухлини вилочкової залози у Харківському регіоні з урахуванням гістологічної класифікації пухлин тимуса та аналіз діагностично значущих показників імунної відповіді пацієнтів з тимомами.

Матеріали та методи. Досліджувались історії хвороб 158 пацієнтів у віці від 16 до 80 років із захворюваннями вилочкової залози протягом 2006-2019 років. У хворих з тимомами, що також мали міастенію (33 пацієнта, 40,7% від усіх досліджуваних пацієнтів з тимомами), аналізувалися показники фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів у гепаринізованій крові, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу та активність білків системи комплементу до оперативного втручання. Також аналізувалися показники кількості Т-та В-лімфоцитів, що були отримані за допомогою моноклональних антитіл (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺) (імунофлюорисцентний метод).

Результати. Була визначена структура захворюваності на пухлини вилочкової залози у Харківському регіоні, враховуючи гістологічну класифікацію пухлин тимуса та показники імунного статусу хворих з тимомами. У ході дослідження визначено взаємозв'язок показників фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів і активності білків системи комплементу, а також зміни співвідношення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих з різними видами тимом.

Для лімфоепітеліальної тимоми характерним було враження переважно чоловіків у вікових групах 40-59 років та 20-39 років, а для лімфоїдної тимоми – чоловіків у віковій групі 20-39 років та жінок у віковій групі 40-59 років. У пацієнтів з лімфоїдними тимомами виявлено достовірне зниження ($p < 0,05$) середнього значення фагоцитарного індексу, а у пацієнтів з лімфоепітеліальною тимоною достовірно знижені ($p < 0,05$) субпопуляції Т-лімфоцитів CD3⁺ та CD4⁺, а у пацієнтів з лімфоїдною тимоною достовірно знижені ($p < 0,05$) субпопуляції Т-лімфоцитів CD4⁺ та CD8⁺. Збільшення середніх значень маркерів CD16⁺ та CD19⁺ ($p < 0,05$) у всіх групах дослідження свідчать про те,

що процеси антитілоутворення у хворих з тимомами є активованими незалежно від типу тимоми.

Висновки. Структура патології вилочкової залози у населення Харківського регіону характеризується переважанням пухлинної патології в загальній структурі патології тимуса, яка складає 51,3%, а лімфоепітеліальна та лімфоїдна тимоми є найпоширенішими пухлинами тимуса та були зареєстровані у 64,2% та 30,8% пацієнтів з тимомами відповідно.

Ключові слова: тимус, тимома, захворюваність, імунологічні показники.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у рамках НДР «Патологічна анатомія непухлинних змін вилочкової залози у пацієнтів з генералізованою міастенією», № державної реєстрації 0117U004837.

Вступ. Пухлини вилочкової залози (тимоми) є найбільш частими пухлинами середостіння, які можуть супроводжуватися імунологічними розладами або симптомами міастенії. Поширеність даної патології складає 0,13 на 100 000 населення у США за даними канцер-реєстра [1], а в Україні цей показник є 0,18 та 0,10 на 100 000 чоловічого та жіночого населення відповідно [2]. За даними різних авторів, на тимоми припадає від 10% до 25% всіх пухлин середостіння [1, 2]. Тимомами називають всі види новоутворень вилочкової залози, однак у більшості випадків це доброякісні пухлини (65-70%), які частіше діагностуються у жінок [3]. Щодо віку маніфестації захворювання дані різняться і називається віковий період від 40 до 60 років, або 30-40 років, як середній вік [3, 4]. Такі розбіжності пояснюються наявністю симптомів міастенії, які можуть супроводжувати клінічну маніфестацію тимом у 30-50% випадків. Пацієнти з симптомами міастенії значно молодше пацієнтів без міастенії, тому середній вік виявлення тимом може бути значенням як 30 років [2, 5, 6].

Термін «тимома» вперше був запропонований у 1900 році Grandhomme та Scminke для позначення всіх пухлин вилочкової залози. [7] У 1901 році був виявлений зв'язок міастенії та патології вилочкової залози, що був підтверджений наявністю тимусних антитіл до ацетилхолінових рецепторів у

крові пацієнтів. Оскільки основними гістологічними компонентами будови тимуса є епітеліальний та лімфоїдний, за основу гістологічної класифікації тимом був взятий гістогенез кортикальної та медулярної субпопуляцій епітеліальних клітин тимуса та наявність певної кількості лімфоцитів у тимомі. Відповідно цій класифікації, яка була затверджена ВООЗ, всі відомі тимоми слід розподіляти на такі типи: тип А – медулярна, веретенноклітинна тимома, тип – АВ – змішана, тип В1 – лімфоїдна, тип В2 – кортикальна, лімфоепітеліальна, тип В3 – епітеліальна, тип С – карцинома. Щодо поширеності тимом, то на типи В припадає близько 70% всіх тимом [2, 8]. Клінічні прояви тимом можуть бути спричинені її тиском на прилеглі органи й тканини, і тоді з'являється кашель, утруднення вдиху, набряк обличчя та шийних вен. Також тимоми проявляються симптомами прогресивної міастенії, а можуть мати й безсимптомний перебіг.

Незважаючи на широкий вибір сучасних методів дослідження, виявлення пухлин тимуса є складним й витратним процесом, а для ранньої та диференційної діагностики пухлин тимуса пропонують також враховувати генетичні та імунологічні фактори [9]. Розуміння структури захворюваності на пухлини вилочкової залози, враховуючи їх гістологічну класифікацію, дозволить лікарям, що практикують краще й швидше орієнтуватися в різних клінічних ситуаціях при діагностиці тимом.

Метою даного дослідження було визначення структури захворюваності на пухлини вилочкової залози у Харківському регіоні з урахуванням гістологічної класифікації пухлин тимуса та аналіз діагностично значущих показників імунної відповіді пацієнтів з тимомами.

Матеріал та методи дослідження. Дане дослідження ґрунтується на аналізі медичної документації (історії хвороб), що була отримана на базі відділення торакоабдомінальної хірургії та патологоанатомічного відділення ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків.

Усі дослідники проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

У дослідження були включені історії хвороб 158 пацієнтів у віці від 16 до 80 років, які зверталися до консультативної поліклініки з приводу захворювань вилочкової залози протягом 2006-2019 років. У 81 (51,3%) з цих пацієнтів були виявлені пухлини тимуса. Всім пацієнтам з тимомами були

проведені імунологічні дослідження, тимектомія та морфологічне дослідженням біоптатів тимуса.

Для оцінки показників імунного статусу пацієнтів з тимомами була сформована група порівняння (контрольна група), до якої увійшли 30 дорослих людей віком від 18 до 80 років, які не мали патології вилочкової залози та при дослідженні показників імунного статусу мали результати в межах фізіологічної норми.

У хворих з тимомами, що також мали міастенію (33 пацієнта, 40,7% від усіх досліджуваних пацієнтів з тимомами), аналізувалися показники фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів у гепаринізованій крові, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу та активність білків системи комплементу до оперативного втручання. Також аналізувалися показники кількості Т-та В-лімфоцитів, що були отримані за допомогою моноклональних антитіл (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺) (імунофлюорисцентний метод).

Для статистичної обробки результатів досліджень використовували параметричні й непараметричні методи варіаційної статистики. Статистичний аналіз результатів досліджень, які нормально розподіляються, проводили з використанням параметричного критерію Стьюдента ($p \leq 0,05$). У разі малих вибірок і за умови відсутності нормального розподілу отриманих даних використовували критерій Манна-Уїтні. Обчислювали середнє арифметичне значення (M), похибку середнього арифметичного значення (m) і подавали у вигляді $M \pm m$. Для обробки даних й графічної візуалізації результатів використовували програми «Statistica» та «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення. За даними гістологічного аналізу тканини тимуса після тимектомії у 158 пацієнтів з патологією вилочкової залози були отримані наступні гістологічні характеристики: діагноз тимоми був підтверджений у 81 пацієнта (51,3%), діагноз гіперплазії тимуса – у 54 пацієнтів (34,2%), атрофія тимуса – у 12 пацієнтів (7,6%), кісти тимуса різної етіології – у 11 пацієнтів (6,9%). Розподіл хворих з патологією тимуса за статтю та віком подано у **таблиці 1**.

Дослідження виявило, що домінуючою патологією, яка виявляється при звертанні за медичною допомогою є пухлини різних гістологічних типів. Відповідно гістологічній класифікації, що була затверджена ВООЗ та проведеному гістологічному дослідженні серед хворих на тимоми переважали пацієнти з лімфоепітеліальною тимомою (52 пацієнта і це 64,2% в структурі тимом) та з лімфоїдною тимомою (25 пацієнтів і 30,8% в структурі тимом). На інші два типи тимом веретенноклітинну та

Таблиця 1 – Структура хворих на патологію вилочкової залози за статтю та віком

Діагноз	Вікові групи								Разом
	До 20 років		20-39 років		40-59 років		60-79 років		
	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	
Тимоми:									
медулярна, веретенноклітинна тимома	-	-	1	1	-	-	-	-	2
лімфоїдна	-	-	7	-	6	9	1	2	25
кортикальна, лімфоєпітеліальна	2	1	9	7	17	11	1	4	52
епітеліальна	-	-	2	-	-	-	-	-	2
Гіперплазія	-	10	13	22	-	8	-	1	54
Атрофія тимусу	-	2	-	4	2	4	-	-	12
Кисти тимусу	-	1	1	5	1	2	-	1	11
Разом	2	14	33	39	26	34	2	8	158

епітеліальну припадало лише 5,0% всіх пухлин вилочкової залози.

Виявлено, що лімфоєпітеліальна тимома є найбільш поширеною серед пацієнтів досліджуваної групи та діагностується переважно у вікових групах 40-59 років – 28 пацієнтів (34,6% від усіх тимом) та 21-39 років – 16 пацієнтів (19,8% від усіх тимом).

Також слід зазначити, що цей тип тимоми вражає доросле населення усіх вікових груп до 80 років, а гендерні особливості вказують на переважання чоловіків в усіх вікових групах, окрім останньої. Наступною за кількістю діагностованих випадків є лімфоїдна тимома, яка у більшості випадків була виявлена у пацієнтів вікової групи 40-59 років – 15 (18,5% від усіх тимом) і вражала переважно жінок. У віковій групі 20-39 років такий тип тимоми був визначений лише у чоловіків, а в групі 60-79 років був діагностований як поодинокі випадки у чоловіків та жінок. Веретенноклітинна та епітеліальна тимоми були підтверджені лише пацієнтам у віковій групі 20-39 років. Отримані у цьому дослідженні дані підтвердили та доповнили дані щодо структури захворюваності на пухлини вилочкової залози у Харківському регіоні [3, 4].

Досліджувана група хворих з тимомами була розподілена на підгрупи відповідно прояву клінічних симптомів, а саме підгрупу А -хворі без симптомів міастенії (48 пацієнтів та 59,3% відповідно) та підгрупу Б – хворі з симптомами міастенії (33 пацієнта та 40,7% відповідно). Хворим із симптомами міастенії досліджували показники неспецифічної імунореактивності, а саме фагоцитарний

індекс, фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу та активність білків системи комплекменту. То були хворі, які мали лімфоїдні та лімфоєпітеліальні тимоми (12 пацієнтів та 21 пацієнт відповідно) (табл. 2).

Дослідження фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів виявило її достовірне зниження у групах хворих на лімфоїдні та лімфоєпітеліальні тимоми у порівнянні з контрольною групою. Так середнє значення фагоцитарного індексу було зниженим в обох групах, але для пацієнтів з лімфоєпітеліальною тимомою цей показник виявився на нижній межі норми, а у хворих з лімфоїдною тимомою – достовірно нижче норми та склав $45,6 \pm 2,4 \%$ ($p < 0,05$). Фагоцитарне число, що кількісно відображає фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів, достовірно зменшено у порівнянні з показниками контрольної групи, але не виходить за межі референтних значень. Отримані дані є характерними для хворих з міастенією [9].

Щодо індексу завершеності фагоцитозу, то цей показник в досліджуваних групах знаходиться у межах референтних значень та достовірно не відрізняється від показників контрольної групи.

Дослідження споживання білків системи комплекменту в залежності від гістологічного типу тимом показало, що у хворих з досліджуваних груп цей показник достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи та був дещо підвищеним у хворих з лімфоєпітеліальною тимомою та дещо зниженим у хворих з лімфоїдною тимомою - $1,2 \pm 0,20$ у.о. та $0,8 \pm 0,17$ у.о. відповідно.

Таблиця 2 – Показники неспецифічної імунореактивності у пацієнтів з тимомами та симптомами міастенії

Гістологічний тип тимоми	Показники, М + m			
	Фагоцитарний індекс, %	Фагоцитарне число, у.о.	Індекс завершеності фагоцитозу, у.о.	Білки системи комплекменту, у.о.
Контрольна група	$71,9 \pm 0,70$	$3,2 \pm 0,07$	$1,9 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,06$
Лімфоєпітеліальна тимома	$63,8 \pm 2,20''$	$2,2 \pm 0,17''$	$2,0 \pm 0,08$	$1,2 \pm 0,20$
Лімфоїдна тимома	$45,6 \pm 2,40^*$	$2,3 \pm 0,23''$	$2,1 \pm 0,09$	$0,8 \pm 0,17$

Примітки: * $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю; '' у межах норми, але достовірно нижче.

Визначено взаємозв'язок показників фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів і активності білків системи комплементу залежно від гістологічного типу тимом. Так для групи хворих з лімфоепітеліальними тимомами є характерним достовірне у порівнянні з контрольною групою зниження фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа при незначному збільшенні індексу завершеності фагоцитозу та активності білків системи комплементу. Для групи хворих з лімфоїдними тимомами спостерігалось достовірне зниження ($p < 0,05$) фагоцитарного індексу нижче нормативного показника, зниження фагоцитарного числа та активності білків системи комплементу у порівнянні з контрольною групою, але у межах референтних значень, а також незначне збільшення індексу завершеності фагоцитозу. Зміни фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів й активності білків системи комплементу, як факторів напруженості резистентності можуть виступати діагностичними та прогностичними тестами для хворих з тимомами.

Оскільки тимус має регулюючий вплив на Т-клітинний імуногенез [10], важливим є дослідження змін співвідношення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих з різними видами тимома. Аналіз результатів щодо показників імунітету виявив їх діагностичну значущість (табл. 3).

Таблиця 3 – Експресія рецепторів та маркерів Т- та В-лімфоцитів у пацієнтів з тимомами та симптомами міастенії

Тип гістологічної структури тимома	Рівень субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів (M + m)				
	CD3 ⁺ , %	CD4 ⁺ , %	CD8 ⁺ , %	CD16 ⁺ , %	CD19 ⁺ , %
Група порівняння	53,6±0,8	38,8±0,9	22,1±0,3	16,8±0,4	18,2±0,6
Лімфоепітеліальна тимома	32,6±1,1*	14,2±1,3*	18,1±2,2	26,2±1,2*	28,8±1,4*
Лімфоїдна тимома	50,9±0,6	42,5±1,5*	11,2±2,3*	19,2±1,5	24,8±1,6*

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю.

Субпопуляції загальних Т-лімфоцитів CD3⁺ у хворих з лімфоепітеліальною тимоною достовірно знижені і складають 32,6±1,09% при 53,6±0,8% у групі порівняння. Для хворих з лімфоїдною тимоною цей показник нижче, але достовірно не відрізняється від групи порівняння. Зниження відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів свідчить про послаблення захисних сил організму.

Субпопуляція Т-хелперів CD4⁺ у групі хворих з лімфоепітеліальною тимоною значно пригнічена і становить 14,2±1,3% ($p < 0,05$), а у хворих з лімфоїдною тимоною цей показник перевищує дані групи порівняння і складає 42,5±1,5% ($p < 0,05$), що свідчить про наявність дефекту антитілопродукції.

CD8⁺ є маркером супресорних або цитотоксичних Т-лімфоцитів і вивчення змін цього по-

казника є важливим у хворих з тимомами. У групі хворих з лімфоепітеліальною тимоною цей показник є зниженим відносно даних групи порівняння і складає 18,1±2,2%, але ця різниця не є достовірною, тоді як у групі хворих з лімфоїдною тимоною CD8⁺ достовірно нижчий (11,2 ± 2,3%), що вказує на пригнічення процесу формування Т-супресорів та доповнює дані, які були отримані іншими групами дослідників [11].

CD16⁺ є одним з основних маркерів природних кілерних клітин, які захищають організм від розвитку пухлин. У пацієнтів з лімфоепітеліальною тимоною і пацієнтів з лімфоїдною тимоною середнє значення цього маркера було вищим за показники групи порівняння (26,2±1,2% та 19,2±1,5 відповідно), але ця різниця виявилась достовірною лише для пацієнтів з лімфоепітеліальною тимоною ($p < 0,05$).

У ході дослідження також був проведений додатковий аналіз показників експресії CD19⁺ маркерів В-лімфоцитів, що виявив їх достовірне збільшення в обох досліджуваних групах пацієнтів, 28,8±1,4% та 24,8±1,6% для хворих з лімфоепітеліальною тимоною та хворих з лімфоїдною тимоною відповідно. У групі порівняння цей показник був 18,2±0,6%.

Таким чином, структура патології вилочкової залози у населення Харківського регіону характеризується переважанням пухлинної патології в загальній структурі патології тимуса, яка складає 51,3%. Відповідно гістологічній класифікації ВООЗ, всі відомі тимоми, окрім карциноми, зустрічалися серед населення регіону, а лімфоепітеліальна та лімфоїдна є найбільш поширеними, бо були виявлені у 64,2% та

30,8% пацієнтів з тимомами відповідно. Для лімфоепітеліальної тимоми характерним було враження переважно чоловіків у вікових групах 40-59 років та 20-39 років, а для лімфоїдної тимоми – чоловіків у віковій групі 20-39 років та жінок у віковій групі 40-59 років.

Було досліджено взаємозв'язок показників фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів і активності білків системи комплементу залежно від гістологічного типу тимома. Індеси фагоцитарної активності в цілому були вірогідно знижені у порівнянні з такими показниками у контрольній групі. Значущим виявилось достовірне зниження ($p < 0,05$) середнього значення фагоцитарного індексу нижче нормативного показника у групі хворих з лімфоїдними тимомами, що може стати суттєвим діагностичним маркером.

Дослідивши зміни співвідношення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих з різними видами тимом було виявлено наявність гіпоімунного стану, дефекту антитілопродукції та пригнічення процесу формування Т-супресорів у пацієнтів обох досліджуваних груп з лімфоепітеліальною та лімфоїдною тимомами. Збільшення середніх значень маркерів CD16⁺ та CD19⁺ в досліджуваних групах хворих свідчать, що процеси антитілоутворення у хворих з тимомами є активованими незалежно від типу тимоми. Також було визначено, що у пацієнтів з лімфоепітеліальною тимоною достовірно знижені такі субпопуляції Т-лімфоцитів, як CD3⁺ та CD4⁺, тоді як для хворих з лімфоїдною тимоною достовірно зниженими виявилася комбінація CD4⁺ та CD8⁺ маркерів. Отримані дані можливо буде використовувати як діагностичні критерії зазначених вище типів тимом.

Висновки

1. Структура патології вилочкової залози у населення Харківського регіону характеризується переважанням пухлинної патології в загальній структурі патології тимуса, яка складає 51,3%.
2. Лімфоепітеліальна та лімфоїдна тимоми є найпоширенішими пухлинами тимуса та

були зареєстровані у 64,2% та 30,8% пацієнтів з тимомами відповідно.

3. Для лімфоепітеліальної тимоми характерним було враження переважно чоловіків у вікових групах 40-59 років та 20-39 років, а для лімфоїдної тимоми – чоловіків у віковій групі 20-39 років та жінок у віковій групі 40-59 років.
4. У пацієнтів з лімфоїдними тимомами виявлено достовірне зниження ($p < 0,05$) середнього значення фагоцитарного індексу.
5. У пацієнтів з лімфоепітеліальною тимоною достовірно знижені ($p < 0,05$) субпопуляції Т-лімфоцитів CD3⁺ та CD4⁺, а у пацієнтів з лімфоїдною тимоною достовірно знижені ($p < 0,05$) субпопуляції Т-лімфоцитів CD4⁺ та CD8⁺.
6. Збільшення середніх значень маркерів CD16⁺ та CD19⁺ ($p < 0,05$) у всіх групах дослідження свідчать про те, що процеси антитілоутворення у хворих з тимомами є активованими незалежно від типу тимоми.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальший аналіз змін показників імунного статусу пацієнтів з різними типами пухлин тимуса у перший тиждень після проведення тимектомії.

References

1. Engels E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: S260–5. PMID: 20859116. PMCID: PMC2951303. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d
2. Zakharychev VD, Hanul AV. Opukholy tymusa: dyahnostyka y lechenye [Tumus tumors: diagnosis and treatment]. *Zdorov'ya Ukrainy.* 2014; 6: 17. [Russian]
3. Protsenko OS, Remnova NO, Ponomarov AO. Analiz struktury zakhvoryuvanosti patolohiyi vylochkovoi zalozy v kharkivskomu rehioni za period 1990-2005 roky [Analysis of the structure of the morbidity of the pathology of the thymus gland in the Kharkiv region for the period 1990-2005]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu.* 2006; 738: 14-17. [Ukrainian]
4. Fylenko BM. Struktura pukhlynnoi patolohiyi tymusu u Kharkivskomu rehioni za period 1989-2011 roky [Structure of tumor pathology of thymus in the Kharkiv region for the period 1989-2011]. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny.* 2012; 2(93): 224-227. [Ukrainian]
5. Aleksandrov OA. Tymoma (Obzor lyteratury) [Timoma (literature review)]. *Cybyrskyi onkolohycheskyi zhurnal.* 2017; 16(4): 76–83. [Russian]
6. Deterbeck FC. Evaluation and Treatment of Stage I and II Thymoma. *J Thorac Oncol.* 2010 Oct; 5 (10 Suppl 4): S318–22. PMID: 20859126. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f20dab
7. Shalahay SM, Opanasenko MS, Konik BM. Vlasne sposterezheniya kartsynomy tymusa [Observing carcinoma thymus]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal.* 2019; 2: 110-112. [Ukrainian]
8. Muller-Hermelink H, Engel P, Kuo T. Tumors of thymus. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, Ed by WD Travis. Lyon: IARC Press; 2004. p. 148–247.
9. Klimova EM, Boyko VV, Drozdova LA. Diagnosticheskie i prognosticheskie markery miastenicheskikh i kholinergicheskikh krizov i ikh profilaktika pri razlichnykh fenotipakh miastenii [Diagnostic and prognostic markers of miasthenic and cholinergic crises and their prevention with different Miasthenia phenotypes]. *Kharkivska khirurgichna shkola.* 2015; 3(72): 6-12. [Russian]
10. Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 1357–1366. PMID: 17083345. doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02606.x
11. Boyko VV, Klimova OM, Kudrevych OM. Diahnostychno znachymi pokaznyky imunorezystentnosti u khvorykh z morfofunktsionalnymy zminamy tymusa na tli miastenyi i bez synaptychnykh porushen [Diagnosticsly significant indicators of immuno-resistance in patients with morphofunctional changes in thymus on the background of myasthenia and without synaptic disorders]. *Medytsyna sohodni i zavtra.* 2005; 2: 97-100. [Ukrainian]

УДК 616.438-006-092.19-039:614.1(477.54)

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОПУХОЛЯМИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ И АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ТИМОМАМИ**Белозёров И. В., Проценко Е. С., Ремнёва Н. А., Чумак Л. И., Кудревич А. Н.**

Резюме. Целью данного исследования было определение структуры заболеваемости опухолями вилочковой железы в Харьковском регионе с учетом гистологической классификации опухолей тимуса и анализ диагностически значимых показателей иммунного ответа пациентов с тимоматами.

Материалы и методы. Были исследованы истории болезней 158 пациентов в возрасте от 16 до 80 лет с заболеваниями вилочковой железы в течение 2006-2019 годов. У больных с тимоматами, которые также имели миастению (33 пациента, 40,7% от всех исследуемых пациентов с тимоматами), анализировались показатели фагоцитарной активности гранулоцитарных нейтрофилов в гепаринизированной крови, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, индекс завершенности фагоцитоза и активность белков системы комплемента до оперативного вмешательства. Также анализировались показатели количества Т- и В-лимфоцитов, полученных с помощью моноклональных антител (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺) (иммунофлуоресцентный метод).

Результаты. Была определена структура заболеваемости опухолями вилочковой железы в Харьковском регионе, учитывая гистологическую классификацию опухолей тимуса и показатели иммунного статуса больных с тимоматами. В ходе исследования определена взаимосвязь показателей фагоцитарной активности гранулоцитарных нейтрофилов и активности белков системы комплемента, а также изменения соотношения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных с различными видами тимом.

Для лимфоэпителиальной тимомы характерно поражение преимущественно мужчин в возрастных группах 40-59 лет и 20-39 лет, а для лимфоидной тимомы - мужчин в возрастной группе 20-39 лет и женщин в возрастной группе 40-59 лет. У пациентов с лимфоидными тимоматами выявлено достоверное снижение ($p < 0,05$) среднего значения фагоцитарного индекса, а у пациентов с лимфоэпителиальной тимомой достоверно снижены ($p < 0,05$) субпопуляции Т-лимфоцитов CD3⁺ и CD4⁺, а у пациентов с лимфоидной тимомой достоверно снижены ($p < 0,05$) субпопуляции Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺. Увеличение средних значений маркеров CD16⁺ и CD19⁺ ($p < 0,05$) во всех группах наблюдения свидетельствуют о том, что процессы антителообразования у больных с тимоматами является активированными независимо от типа тимомы.

Выводы. Структура патологии вилочковой железы у населения Харьковского региона характеризуется преобладанием опухолевой патологии в общей структуре патологии тимуса, которая составляет 51,3%, а лимфоэпителиальная и лимфоидная тимомы являются самыми распространенными опухолями тимуса, что были зарегистрированы у 64,2% и 30,8% пациентов с тимоматами соответственно.

Ключевые слова: тимус, тимома, заболеваемость, иммунологические показатели.

UDC 616.438-006-092.19-039:614.1(477.54)

Incidence Structure of Thymus Tumors in the Kharkiv Region and Analysis of Diagnostically Significant Parameters of Immune Response in Patients with Thymomas**Belozorov I. V., Protsenko O. S., Remnyova N. O., Chumak L. I., Kudrevich O. M.**

Abstract. The purpose of the study was to determine the structure of the incidence of thymus tumors in the Kharkiv region, taking into account the histological classification of thymus tumors and to analyze diagnostically significant indicators of the immune response of patients with thymomas.

Materials and methods. The medical histories of 158 patients aged 16 to 80 years with diseases of the thymus gland were studied during 2006-2019. The indices of phagocytic activity of granulocytic neutrophils in blood heparinization, phagocytic index, phagocytic number, phagocytosis completion index and activity of proteins of the complement system were analyzed. We also analyzed the indices of the number of T- and B-lymphocytes obtained using monoclonal antibodies (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺) (immunofluorescence method).

Results and discussion. The structure of the incidence of tumors of the thymus in the Kharkiv region was determined, taking into account the histological classification of tumors of the thymus and indicators of the immune status of patients with thymomas. The relationship was determined between the indicators of the phagocytic activity of granulocytic neutrophils and the activity of proteins of the complement system, as well as changes in the ratio of the subpopulation composition of T-lymphocytes in patients with different types of thymomas.

Lymphoepithelial thymoma is most widespread in male population in the age groups 40-59 and 20-39 years, and the lymphoid thymoma – in male population in the age group 20-39 years and female population in the age group 40-59 years. The significant decrease ($p < 0.05$) in the mean value of the phagocytic index was revealed in group of patients with lymphoid thymomas. The subpopulations of T-lymphocytes CD3⁺ and CD4⁺ were significantly reduced ($p < 0.05$) in group of patients with lymphoepithelial thymomas. The subpopulations of T-lymphocytes CD4⁺ and CD8⁺ were significantly reduced ($p < 0.05$) in group of patients with lymphoid thymomas. The increasing of the mean values of markers CD16⁺ and CD19⁺ ($p < 0.05$) in all study groups indicates that the processes of antibody production in patients with thymomas are activated regardless of the type of thymoma.

Conclusion. The structure of thymus pathology in the population of the Kharkiv region is characterized by the predominance of tumor pathology in the general structure of thymus pathology, which is 51.3%. The lymphoepithelial and lymphoid thymomas are the most common tumors of the thymus and were recorded in 64.2% and 30.8% of patients with thymomas, respectively.

Keywords: thymus, thymoma, morbidity, immunological parameters.

ORCID and contributionship:

Igor V. Belozorov : 0000-0002-4102-3220 ^{A, F}

Olena S. Protsenko : 0000-0001-6998-9783 ^{A, E}

Nataliia O. Remnyova : 0000-0002-6027-2601 ^{B, C}

Lyubov I. Chumak : 0000-0002-1381-6821 ^{C, D}

Olexander M. Kudrevich : 0000-0002-2086-8822 ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Igor V. Belozorov

VN Karazin Kharkiv National University,

Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy

6, Svobody Sq., Kharkiv 61022, Ukraine

tel: +380502777855, e-mail: med@karazin.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.08.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування