

логический институт имени П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. М., 2016: 4–31.

56. Salem U, Amini B, Chuang HH, Daw NC, Wei W, Haygood TM, Madewell JE, Costelloe CM. F-FDG PET/CT as an Indicator of Survival in Ewing Sarcoma of Bone. *J. Cancer*. 2017; 8 (15): 2892–2898.

57. Johnsen B, Boye K, Rosendahl K, Biermann M, Trovik C, Aukland SM. F-18-FDG PET-CT in children and young adults with Ewing sarcoma diagnosed in Norway during 2005–2012: a national population-based study. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2016; 36 (6): 441–446.

58. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PC, Lion T, Poremba C, Marandet J, Ballet S, Pierron G, Brownhill SC, Nesslb ck M, Ranft A, Dirksen U, Oberlin O, Lewis IJ, Craft AW, J rgens H, Kovar H. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28 (12): 1982–1988.

59. Frank JA, Ranft A, Paulussen M, Juergens H, Kruseova J, Bauer S, Niggli F, Reichardt P, Dirksen U. Results for patients with sarcoma not otherwise specified and other diagnoses than Ewing sarcoma treated according to the Euro-EWING 99 trial. *Pediatr. Blood Cancer*. 2017; 64 (10): 26524.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-50-58

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-50-58>

Ю.И. Ровда¹, С.А. Шмулевич², А.В. Шабалдин^{1,3}, Е.В. Шабалдина¹,
Н.Н. Миняйлова¹, И.Н. Сизова², Е.Б. Лукоянычева⁴

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ В КАТАМНЕЗЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА С СОЧЕТАННОЙ ВЫНУЖДЕННОЙ ТИМЭКТОМИЕЙ

¹ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, ²МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ⁴ГАУЗ Областная клиническая больница, г. Кемерово, РФ



Проблема последствий вынужденной тимэктомии у детей (для более качественного хирургического доступа к «порочному» сердцу в процессе его хирургической коррекции) в аспекте формирования иммунопатологических состояний остается актуальной и в настоящее время. Цель исследования: изучить клиничко-иммунологические взаимосвязи у детей, подвергшихся оперативному лечению врожденного порока сердца (ВПС) с сочетанной тимэктомией. Материалы и методы исследования: в исследование включены 188 детей с ВПС, у 55% которых в процессе хирургической операции вынужденно удалена вилочковая железа. Концентрацию тимических наивных Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+CD45RA+CD31+) определяли методом цитофлуориметрии. Результаты: показано, что чем раньше произведена тимэктомия (в младенческом возрасте), тем меньше в периферической крови выявлялось тимических наивных Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+CD45RA+CD31+). Частота респираторных инфекций у тимэктомированных детей с ВПС была значимо выше, чем у здоровых детей, но сопоставима с этим показателем у детей с ВПС других сравниваемых групп, которым тимэктомия не осуществлялась. Заключение: в большей степени на избыточную частоту ОРВИ у детей с ВПС (в т.ч. у тимэктомированных) влияли тяжесть и особенности гемодинамических нарушений, определившие в последующем (после операции) характер неустойчивой иммунной защиты.

Ключевые слова: тимэктомия, врожденные пороки сердца, иммунодефицит.

Цит.: Ю.И. Ровда, С.А. Шмулевич, А.В. Шабалдин, Е.В. Шабалдина, Н.Н. Миняйлова, И.Н. Сизова, Е.Б. Лукоянычева. Клиничко-иммунологические характеристики детей в катамнезе после операции по поводу врожденного порока сердца с сочетанной вынужденной тимэктомией. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 50–58.

Контактная информация:

Ровда Юрий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 650029, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а
Тел.: (384) 239-64-34, E-mail: y.i.rovda@rambler.ru
Статья поступила 24.05.17,
принята к печати 21.02.18.

Contact Information:

Rovda Yuriy Ivanovich – MD., prof., head of
Pediatrics and Neonatology Department, Kemerovo
State Medical University
Address: Russia, 650029, Kemerovo,
Voroshilova str., 22a
Tel.: (384) 239-64-34, E-mail: y.i.rovda@rambler.ru
Received on May 24, 2017,
submitted for publication on Feb. 21, 2018

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN IN A CATAMNESIS AFTER SURGERY FOR CONGENITAL HEART DISEASES, COMBINED WITH INDUCED THYMECTOMY

¹Kemerovo State Medical University; ²Kemerovo Cardiologic Dispensary; ³Scientific Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; ⁴Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

The problem of induced thymectomy (for better surgical access to the heart during its surgical correction) consequences in children in the aspect of immunopathological conditions formation is still relevant. Objective of the research – to study clinical-immunological relationships in children who under went surgical treatment of congenital heart diseases (CHD) with concomitant thymectomy. Study materials and methods: the study included 188 children with CHD, in 55% of whom the thymus gland was forcedly removed during surgery. The concentration of thymic naive T-helper lymphocytes (CD3+CD4+CD45RA+CD31+) was assessed by cytofluorometry. Results: the study revealed that the earlier thymectomy was performed (in infancy), the less thymic naive T-helper lymphocytes (CD3+CD4+CD45RA+CD31+) was detected in peripheral blood. The incidence of respiratory infections in thymectomized children with CHD was significantly higher than in healthy children, but comparable with that in children with CHD in other compared groups without thymectomy. Conclusion: the excess frequency of ARVI in children with CHD (including thymectomized) was mostly caused by the severity and peculiarities of hemodynamic disorders, which subsequently (after surgery) determined the nature of unstable immune defense.

Keywords: thymectomy, congenital heart diseases, immunodeficiency.

Quote: Yu.I. Rovda, S.A. Shmulevich, A.V. Shabaldin, E.V. Shabaldina, N.N. Minyaylova, I.N. Sizova, E.B. Lukoyanycheva. Clinical and immunological characteristics of children in a catamnesis after surgery for congenital heart diseases, combined with induced thymectomy. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 50–58.

Вопрос о влиянии тимэктомии, проведенной сочетанно с хирургическим лечением врожденного порока сердца (ВПС), на формирование иммунитета и развитие иммунодефицитных состояний продолжает изучаться отечественными и зарубежными учеными [1–4]. Тотальная тимэктомия осуществляется вынужденно для более качественного хирургического доступа к «порочному» сердцу. Тимус — один из органов иммунной системы, где происходят процессы созревания и пролиферации Т-лимфоцитов, формирование центральной толерантности [5–7]. Пик тимического Т-лимфопоэза и дифференцировки лимфоцитов приходится на пренатальный период. Постнатальный тимус (особенно в периоде раннего возраста) также активно синтезирует пептиды, обладающие иммуномодулирующим действием на Т-лимфоциты периферических органов иммунной системы [8, 9]. Удаление тимуса в периоды новорожденности или младенчества должно быть критичным для формирования и адаптации Т-клеточного звена периферической иммунной системы ребенка в постнатальном периоде. А.А. Ярилин указывает на тот факт, что раннее удаление тимуса является провоцирующим фактором не только в индукции иммунодефицитных состояний, но и может

способствовать манифестации аутоиммунных заболеваний [10]. Исследования, посвященные развитию иммунодефицитных состояний у детей с ВПС и тимэктомией, показали противоречивые результаты [2, 4, 7, 11].

Одним из маркеров развития иммунодефицитных и аутоиммунных состояний у детей с тимэктомией может быть уровень субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови. Особое значение у этих пациентов приобретает изучение количественных параметров субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов, недавно покинувших тимус [недавних эмигрантов из тимуса – RTE (от recent thymic emigrants)] – CD3+CD4+CD45RA+CD31+, а также наивных Т-лимфоцитов-хелперов периферических органов иммунной системы – CD3+CD4+CD45RA+ [1, 2, 4, 12, 13].

Основное доказательство версии о том, что вышеобозначенные Т-лимфоциты «недавно покинули тимус», базируется на связи между экспрессией ими антигена CD31 и молекулярными маркерами реаранжировки Т-клеточного рецептора (T-cell receptor excision circles – TREC) [7, 11–13]. Уровень TREC рассматривают как показатель функциональной активности тимуса – его способности продуцировать

Т-лимфоциты. Наиболее высокое содержание TREС определяется именно во фракции CD3+CD4+CD45RA+CD31+ [2, 10, 12–14].

Снижение численности RTE происходит как при акцидентальной (случайной, с преходящим «опустошением» тимуса) инволюции тимуса в ответ на стресс, инфекцию, введение глюкокортикоидов, так и при воздействии ионизирующей радиации [6, 14]. Дополнительным доказательством принадлежности данных клеток к ряду RTE является снижение их числа в ходе возрастной инволюции тимуса и после тимэктомии [1, 2, 6].

В настоящее время фенотипом наивного тимического Т-лимфоцита принято считать следующий состав поверхностных рецепторов: CD3+CD4+CD45RA+D31+ [12, 13, 15]. Оценка именно этой субпопуляции лимфоцитов может дать информацию о значимости тимэктомии в формировании иммунной компетентности у детей, перенесших данную операцию.

Исходя из этого, целью настоящего исследования было изучение клинических и иммунологических характеристик детей, перенесших вынужденную тимэктомию в первые месяцы жизни при хирургическом лечении ВПС.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной задачи провели обследование 188 детей с гемодинамически значимыми (ГЗ) ВПС. Все дети прошли лечение в отделении детской кардиологии Кемеровского кардиологического диспансера в период с 2013 по 2015 гг.

Включение детей в проводимое исследование осуществляли с письменного информированного согласия родителей, одобренного комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ (выписка из протокола № 57/К от 9.12.2009), информированного согласия родителей, одобренного локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ об участии их детей в научном исследовании по теме «Разработка перспективных моделей оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения (острый коронарный синдром, периферический атеросклероз, ВПС, приобретенные пороки сердца и др.), в т.ч. разработка медицинских информационных систем прогнозирования и управления рисками сердечно-сосудистых заболеваний на основании эндогенных (генетических и биохимических) и экзогенных (аэрополлютанты) показателей».

Средний возраст детей с ВПС составил 7,41±1,23 года; 101 мальчика и 87 девочек, соотношение мальчиков и девочек 1,2:1 (p=0,089). В основной группе были выделены 3 подгруппы.

1-я основная подгруппа представлена 104 детьми с ВПС, имеющими в анамнезе указание на оперативное лечение ВПС в сочетании с тимэктомией в неонатальном и раннем постнатальном периодах. Средний возраст детей 6,53±1,23 года.

53 мальчика и 51 девочка, соотношение мальчиков и девочек 1,03:1 (p=0,121). Средний возраст детей, которым проводилась оперативная коррекция ВПС, составлял 13,75±4,5 мес.

2-я основная подгруппа – 46 детей с ВПС, имеющих в анамнезе указание на оперативное лечение по поводу ВПС с использованием эндоваскулярных методик оперативного лечения (рентген-эндоваскулярная операция – РЭО) и не имеющих в анамнезе тимэктомию; средний возраст 8,21±1,28 года; 24 мальчика и 22 девочки, соотношение мальчиков и девочек 1,1:1 (p=0,092). Средний возраст детей, которым проводилась оперативная коррекция ВПС, составлял 15,38±5,2 мес.

3-я основная подгруппа – 38 детей с ВПС, не имеющих в анамнезе указание на оперативное лечение по поводу ВПС; средний возраст 7,39±1,56 года, 25 мальчиков и 13 девочек, соотношение мальчиков и девочек 1,9:1 (p=0,012).

В кардиохирургии широко используется классификация ВПС, в которой учитываются морфологические нарушения, приводящие к расстройству кровообращения: Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC. Согласно данной классификации выделяют 160 ВПС, распределенных по 5 основным группам: 1 – стенотические или обструктивные пороки левого сердца; 2 – стенотические или обструктивные пороки правого сердца; 3 – шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка; 4 – шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка; 5 – комбинированные ВПС [Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC; Ann. Thorac. Surg., 2000]. В настоящем исследовании использовали данную классификацию (табл. 1).

Методом случайной выборки группа сравнения формировалась из детей общей популяции Кузбасса, проходивших медицинский осмотр у врачей-педиатров при профилактических осмотрах, перед оформлением в дошкольные учреждения, школы, санатории и не имеющих ВПС. Группу сравнения составили 49 детей; средний возраст 7,21±1,24 года, 26 мальчиков и 23 девочки, соотношение мальчиков и девочек 1,1:1 (p=0,121). Включение детей группы сравнения в проводимое исследование также осуществляли с письменного информированного согласия родителей.

Таким образом, сравнительную оценку клинико-anamnestических и иммунологических характеристик проводили в сходных по возрасту когортах детей группы сравнения и основных подгрупп (p<0,05). Возраст детей, которым проводилась оперативная коррекция ВПС (1-я и 2-я подгруппы), был примерно одинаковым (13,75±4,5 и 15,38±5,2 мес соответственно, p>0,05). Данные обстоятельства свидетельствовали о корректности проводимого анализа [16].

Проведены анкетирование родителей и заполнение индивидуальных карт на каждого ребенка, где отражались социальные и медицинские родительские

Распределение ВПС у детей, представленных в основных подгруппах, согласно
Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC

Nomenclature of Heart Diseases at NMMC; Ann. Thorac. Surg., 2000	1-я основная подгруппа детей с сочетанной тимэктомией (n=104)		2-я основная подгруппа детей с РЭО (n=46)		3-я основная подгруппа детей без операции (n=38)	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
1	2	1,92	6	13,04	6	15,79
2	16	15,38	4	8,69	1	2,63
3	25	24,04	9	19,57	10	26,32
4	39	37,51	22	47,83	18	47,37
5	22	21,15	5	10,87	3	7,89

Диагнозы для NDHD: 1 – стенотические или обструктивные пороки левого сердца, 2 – стенотические или обструктивные пороки правого сердца, 3 – шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка, 4 – шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка, 5 – комбинированные ВПС; РЭО – рентген-эндоваскулярная операция.

факторы, наследственная отягощенность, особенности течения настоящей беременности, раннего неонатального периода, уровень инфекционной заболеваемости с нозологической структурой у детей, результаты лабораторных и инструментальных методов исследований. Проведена оценка частоты острых респираторных заболеваний за 1 год, а также временные интервалы, когда у ребенка проявился первый эпизод ОРВИ с последующей ее реинфекцией (средняя частота указана для каждой группы) после перенесенной операции и от момента рождения.

Оценку субпопуляций Т-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 с программным обеспечением CXP (Beckman Coulter, USA) с помощью определения экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов (CD): CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD31, которые выделяли из периферической крови. Для проведения иммунофенотипирования Т-лимфоцитов применяли четырехцветную комбинацию конъюгированных моноклональных антител в реакции прямой иммунофлуоресценции, используя антиCD3-PC7, антиCD4-PC5, антиCD8-APE, антиCD45RA-PE, антиCD31-FITC (Beckman Coulter, USA). Рассчитывали относительное содержание CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+ лимфоцитов к общему числу лимфоцитов периферической крови, а CD3+/CD4+/CD45RA+ и CD3+/CD4+/CD45RA+/CD31+ лимфоцитов к числу CD3+/CD4+ и CD3+/CD4+/CD45RA+ мононуклеаров соответственно. Проводили расчет абсолютного содержания клеток (тыс./мкл) каждой анализируемой субпопуляции.

Общий анализ периферической крови у всех детей проводился стандартными методиками, сразу после забора крови, на аппарате Hemoluc (Китай) и включал в себя оценку количества эритроцитов и тромбоцитов, содержания гемоглобина, подсчет общих лейкоцитов и их популяций (лейкоцитарная формула), что позволяло оценить лейкоцитарный индекс, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Оценку результатов исследования проводили с помощью стандартных статистических методов, используя пакет прикладных программ MS Excel 2007, «Statistica for Windows v. 7.0» и «SPSS v. 22.0 for Windows». Для каждого количественного призна-

ка проводили изучение характера распределения. Для этого использовали тесты Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В работе использовали подходы описательной статистики. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы (Me), а также 25-го и 75-го квартилей (Q25 – UQ и Q75 – LQ). Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определяли с использованием критерия Стьюдента (t-критерия) при уровне статистической значимости менее 0,05. При сравнении непараметрических показателей использовали критерий Вилкоксона. Для определения значимости различий для попарного сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). В случае малой выборки (менее 5 исследований) для определения достоверности различий использовали точный критерий Фишера. Силу связи между изученными признаками в случае параметрического распределения признаков определяли при помощи коэффициентов корреляции Пирсона, а при непараметрическом распределении – Спирмена. Результаты считали достоверными при ошибке менее 5%, что соответствует медико-биологическим исследованиям [14].

Результаты и их обсуждение

Распределение ГЗ ВПС по Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases (NDHD) at NMMC в трех основных подгруппах представлено в табл. 1. Как видно из табл. 1, в основных подгруппах доминировали шунтовые ВПС с перегрузкой левого желудочка (ДМЖП) (4). Вторыми по частоте встречаемости во всех подгруппах были шунтовые ВПС с перегрузкой правого желудочка (ДМПП) (3). Третье место в 1-й подгруппе приходилось на комбинированные ВПС, а во 2-й и 3-й основных подгруппах – на стенотические или обструктивные пороки левого сердца.

В целом распределение ГЗ ВПС с учетом NDHD at NMMC в 1-й, 2-й и 3-й основных подгруппах было сопоставимо.

Проведена оценка анамнеза ante- и постнатального периода у детей основных подгрупп. В анализ были включены следующие характеристики: наличие или отсутствие манифестных форм трансплацентарных инфекций; наличие или отсутствие перинатальной пневмонии, сепсиса, гемолитической и геморрагической болезней новорожденного; особенности вскармливания (естественное, смешанное, искусственное); особенности вакцинации (отсутствие, неполная, полная, а также с добавлением вакцин против гемофильной палочки и пневмококка); особенности профилактики фоновых заболеваний (отсутствие или наличие профилактики рахита и железодефицитной анемии) и др. По данным характеристикам основные подгруппы не имели достоверных различий между собой.

Проведено сравнение основных подгрупп (дети с ГЗ ВПС) с группой сравнения по частоте встречаемости острых респираторных, кишечных инфекций, проявлений аутоиммунных и аллергических заболеваний. Во всех основных подгруппах выделяли детей с лимфопролиферативным синдромом (наличие более 6 пальпируемых групп лимфатических узлов), учитывали массу тела (МТ) и рост при рождении детей, в периоде новорожденности и раннем возрасте; признаки манифестации внутриутробных и трансплацентарных инфекций. Тем самым были учтены основные синдромы проявления какой-либо иммунопатологии: инфекционный, аутоиммунный, лимфопролиферативный и аллергический. Учитывали время появления первого «инфекционного респираторного синдро-

ма» (в месяцах от момента рождения ребенка) (табл. 2).

Анализ по вышеописанным характеристикам показал отсутствие отличий в группе сравнения и в основных подгруппах по частоте аллергических заболеваний (преимущественно пищевая аллергия на белки коровьего молока) и кишечных инфекций, по частоте манифестных форм внутриутробных и трансплацентарных инфекций. Аутоиммунных заболеваний в сравниваемых группах не зарегистрировано.

Результаты, представленные в табл. 2, показали, что средняя МТ при рождении была значительно ниже во всех основных подгруппах по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). Детей с дефицитом МТ при рождении регистрировали в 14% случаев против 6,1% соответственно ($p < 0,05$). Выявлены достоверные различия в параметрах МТ и между основными подгруппами. Наименьшая МТ определялась у детей 1-й основной подгруппы (с сочетанной тимэктомией), и по этому параметру они достоверно отличались от такового 2-й и 3-й основных подгрупп ($p < 0,05$). 2-я основная подгруппа по МТ детей при рождении отличалась от 3-й подгруппы, в которой этот показатель был самый высокий ($p < 0,05$).

Средняя длина тела при рождении у детей 1-й и 2-й основных подгрупп была достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Фактическое отставание в росте при рождении у детей основных подгрупп регистрировалось в 12,7% случаев против 4,1% в группе сравнения ($p < 0,05$). В 1-й основной подгруппе средняя величина параметров роста значительно была ниже таковой детей 3-й подгруппы, но сопоставима со 2-й.

Таблица 2

Сопоставляемые соматометрические характеристики и характеристики заболеваемости ОРВИ у детей основных подгрупп и группы сравнения (представлены только достоверно значимые различия)

Показатели	Группа сравнения Me [LQ-UQ] (n=49)	1-я основная подгруппа детей с сочетанной тимэктомией Me [LQ-UQ] (n=104)	2-я основная подгруппа детей с РЭО Me [LQ-UQ] (n=46)	3-я основная подгруппа детей без операции Me [LQ-UQ] (n=38)
МТ при рождении, г	3339,6 4371,5-2307,7	2994,9* ¹ 3957,9-2031,9	3055,1** ³ 4051,6-2058,4	3143,1*** ² 3978,9-2307,1
Длина тела при рождении, см	51,88 57,53-46,23	49,39* ¹ 55,73-43,06	49,83** 55,26-44,39	50,29 55,5-45,08
Число ОРВИ/ОРЗ за 1 год	1,57 3,48-(-0,34)	2,83* 5-0,65	3,3** 5,45-1,16	3,34*** 6,14-0,55
Время появления первого эпизода ОРВИ, мес	21,63 28,2-20,04	4,49* ¹ 8,44-0,54	9,46*** ³ 16,41-2,5	8,07*** 18,7-(-2,7)

Здесь и в табл. 3: Me – медиана, LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ – нижняя граница межквартильного интервала; *статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между 1-й подгруппой и группой сравнения, **статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между 2-й подгруппой и группой сравнения, ***статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между 3-й подгруппой и группой сравнения (непараметрический критерий Манна-Уитни); ¹различия показателей между 1-й и 3-й основными подгруппами при $p < 0,05$; ²различия показателей между 2-й и 3-й основными подгруппами при $p < 0,05$; ³различия показателей между 1-й и 2-й основными подгруппами при $p < 0,05$ (двусторонний точный критерий значимости).

Особенности распределения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов

Показатели	Группа сравнения Me [LQ-UQ] (n=49)	1-я основная подгруппа детей с сочетанной тимэктомией Me [LQ-UQ] (n=104)	2-я основная подгруппа детей с РЭО Me [LQ-UQ] (n=46)	3-я основная подгруппа детей без операции Me [LQ-UQ] (n=38)
CD3, %	62,1 [71,16-53,04]	59,5 [77,63-41,37]	61,87 [82-41,74]	60,16 [78,73-41,59]
CD3, тыс/мкл	2,32 [3,62-1,02]	1,66 [2,77-0,55]	1,66 [2,41-0,9]	1,67 [2,63-0,71]
CD3+CD4+, %	39,49 [47,39-31,59]	29,56* ¹ [45,51-13,6]	34,43** ³ [47,61-21,26]	34,45*** [45,26-23,63]
CD3+CD4+, тыс/мкл	1,47 [2,33-0,62]	0,92* [1,67-0,17]	0,91** [1,29-0,53]	0,92*** [1,25-0,6]
CD3+CD8+, %	22,51 [26,68-18,34]	29,84* [55,35-4,32]	28,33** [40,59-16,09]	25,89*** ¹ [40,33-11,46]
CD3+CD8+, тыс/мкл	0,84 [1,33-0,35]	0,85 [2,26-0,56]	0,53** [0,95-0,1]	0,59*** [1,35-0,17]
CD3+CD45RA+CD4+ от CD3+CD4+, %	49,14 [63,66-34,63]	42,88** ³ [61,81-23,96]	48,43 [74,3-22,57]	45,32 [74,37-16,26]
CD45RA+CD4+, тыс/мкл	0,72 [1,17-0,27]	0,41* [0,84-0,01]	0,42** [0,74-0,1]	0,38*** [0,72-0,05]
CD45RA+CD4+CD31+ от CD3+CD45RA+CD4+, %	79,47 [89,5-69,3]	60,51* [84,5-36,4]	73,85 ³ [98,4-49,2]	77,84 ¹ [90,4-65,2]
CD45RA+CD4+CD31+, тыс/мкл	0,57 [0,95-0,2]	0,22* [0,56-0,03]	0,3* [0,57-0,03]	0,3* [0,57-0,03]

Вышепредставленные данные наводят на предположение, что отставание физического развития, выявляемое при рождении у ряда детей, в данном исследуемом случае может являться следствием сочетанного воздействия нескольких причин: непосредственного воздействия патологического фактора на плод и приведшего к врожденной фетопатии (пороку сердца) и гемодинамическим нарушениям в антенатальном периоде за счет того же сформированного ГЗ ВПС (наиболее выраженным у детей 1-й подгруппы) (табл. 2).

Частота респираторных инфекций в течение одного года была значимо выше у детей основных подгрупп по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). Наиболее высокая средняя частота ОРВИ была в 1-й основной подгруппе, далее – во 2-й и в 3-й. Достоверно значимых различий по частоте ОРВИ между основными подгруппами не получено. Исключение составляют дети 1-й основной подгруппы с отставанием физического развития при рождении, у которых частота респираторных заболеваний на протяжении года была существенно выше таковых других основных подгрупп и тем более группы сравнения. Данный раздел исследования здесь не отражен в связи с большим массивом информации. В целом, одна из основных вероятных причин респираторных реинфекций сопряжена с тяжестью и характером гемодинамических нарушений и в этом случае понятно относительное снижение кратности ОРВИ в зависимости от факта оперативной коррекции ВПС (табл. 2).

Время появления первого эпизода ОРВИ (от момента рождения ребенка, в месяцах) было достоверно раньше у детей основных подгрупп (особенно это касалось детей 1-й подгруппы), где гемодинамический фактор выступает на первое место. Следует заметить, что дети 1-й подгруппы также раньше демонстрировали признаки ОРВИ в сравнении с таковыми (того же возраста) других основных подгрупп и в этой связи не исключался фактор тимической недостаточности (исходной, а у части из них – приобретенной в результате проведенной к тому времени тимэктомии). В этой совокупности причин нельзя исключить влияния и общей дисморфии (в случаях отставания физического развития к моменту рождения), которая негативно влияла на темпы созревания в т.ч. иммунной системы (табл. 2).

Исследование периферической крови в основных подгруппах и группе сравнения показало, что средний уровень лейкоцитов у детей основных подгрупп был сопоставим с группой сравнения. Некоторые отличия касались только относительных величин (%) лимфоцитов и нейтрофилов и не подтверждались в пересчете на количество в 1 мкл.

Особенности распределения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов представлены в табл. 3.

Количество Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической крови было сопоставимо во всех основных подгруппах и группе сравнения, как по относительному показателю, так и по абсолютному (тыс/мкл) (табл. 3).

Основные различия касались Т-лимфоцитов

с регуляторными функциями и тимических наивных Т-хелперных лимфоцитов.

Уровень Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом CD3+CD4+ в основных подгруппах был достоверно ниже такового группы сравнения ($p < 0,05$). Такое же значимое соотношение наблюдалось и у Т-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ ($p < 0,01$).

В пересчете количества CD3+CD4+ на тыс/мкл статистически значимой разницы между 1-й и 2-й основными подгруппами не получено.

В целом вышеобозначенная динамика клеточных субпопуляций лимфоцитов у детей основных подгрупп может свидетельствовать об определенной компрометации (или недостаточно эффективной компенсации) иммунного статуса у этих больных, что может вносить свою лепту в более высокую заболеваемость ОРВИ детей с ГЗ ВПС.

Количество наивных Т-хелперных лимфоцитов с фенотипом CD3+CD4+CD45RA+ в периферической крови в пересчете на 1 мкл было достоверно ниже во всех основных подгруппах по отношению к группе сравнения. Аналогичная ситуация просматривалась и с субпопуляцией тимических наивных Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом CD3+CD4+CD45RA+CD31+, особенно это касалось подгруппы тимэктомированных детей.

В пересчете количества CD3+CD4+CD45+ и CD4+CD45+CD31+ на тыс/мкл статистически значимой разницы между 1-й и 2-й основными подгруппами не получено. Подобное снижение в крови наивных Т-лимфоцитов-хелперов в совокупности с тимическими наивными Т-лимфоцитами может иметь сложный генез. Основную роль у детей с ВПС, скорее всего, играют системные гемодинамические нарушения, начиная с антенатального периода, определяющие во многом развитие и дифференцировку соматотипа и внутренних органов, включая иммунную систему. Оперативное лечение ВПС не всегда вносит коррекцию в иммунный

статус больного, поскольку вилочковую железу (ВЖ) к этому времени у части больных уже можно отнести к категории «проблемных». И если к этому времени здоровая ВЖ уже во многом завершила свои основные функции в антенатальном периоде (в т.ч. по пролиферации и дифференцировке), то у «проблемной» ВЖ могут быть снижены темпы функционального и морфологического созревания, что отражается на популяционном составе Т-зависимых лимфоцитов, в данном случае – на популяции лимфоцитов с фенотипом CD3+CD4+CD45RA+ и CD3+CD4+CD45RA+CD31+. Особенно это касается тимэктомированных детей, у которых концентрация недавних эмигрантов из тимуса – RTE (от recent thymic emigrants) – CD3+CD4+CD45RA+CD31+ снижается существенно. Из литературных данных также известно, что после тимэктомии количество этих клеток постепенно снижается в периферической крови [1]. Для подтверждения этого посыла провели корреляционное исследование между субпопуляционным составом Т-лимфоцитов-хелперов в зависимости от времени, прошедшем от момента вынужденной тимэктомии, и возраста, когда была проведена операция (табл. 4). Результаты исследования показали, что у детей 1-й основной подгруппы (с тимэктомией) между уровнями субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов, с одной стороны, продолжительностью времени, прошедшего от момента тимэктомии, и возрастом на момент ее проведения – с другой, имеются достоверно значимые корреляции. Достоверно значимая положительная корреляция достигнута для пар «относительное содержание CD3+CD4+ – возраст на момент тимэктомии» ($R=0,37$, $p < 0,05$) и «относительное содержание CD4+CD45RA+CD31+ и возраст на момент тимэктомии» ($R=0,46$, $p < 0,05$). В результате, чем раньше выполнена тимэктомия, тем меньше в периферической крови Т-лимфоцитов-хелперов CD3+CD4+ (относительно других субпопуляций) и в т.ч. за счет тимических наив-

Таблица 4

Корреляционный анализ по Спирмену между сроком после тимэктомии и возрастом на момент тимэктомии и субпопуляционным составом Т-лимфоцитов-хелперов периферической крови

Показатели	Срок после тимэктомии, мес (n=104)			Возраст на момент тимэктомии, мес (n=104)		
	Spearman R	t (N-2)	p-level	Spearman R	t (N-2)	p-level
CD3+CD4+, %	0,2447	1,556	0,128	0,3741	2,4867	0,0174*
CD3+CD4+, тыс/мкл	0,0059	0,0362	0,9713	0,0741	0,0403	0,9681
CD45RA+CD4+, % из CD3+CD4+	-0,4199	-2,8518	0,007*	0,0168	0,1038	0,9179
CD45RA+CD4+, тыс/мкл	-0,3543	-2,3357	0,0249*	0,0337	0,2081	0,8363
CD45RA+CD4+CD31+, % из CD45RA+CD4+	-0,3416	-1,945	0,0591	0,4603	3,1965	0,0028*
CD45RA+CD4+CD31+, тыс/мкл	-0,3816	-1,985	0,0471*	0,1229	0,7635	0,4499

*Статистическая значимость ($p \leq 0,005$).

ных Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом CD3+CD4+CD45RA+CD31+ (табл. 4).

Время, прошедшее после тимэктомии, отрицательно коррелировало с количеством в периферической крови наивных Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом CD3+CD4+CD45RA+ ($R=-0,42$, $p<0,01$ – для относительного содержания и $R=-0,35$, $p<0,05$ – для абсолютного содержания) и тимических наивных Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом CD3+CD4+CD45RA+CD31+ ($R=-0,38$, $p<0,05$). Чем больше времени прошло от момента тимэктомии, тем значимо ниже в периферической крови уровень наивных Т-лимфоцитов-хелперов CD3+CD4+CD45RA+ и тимических наивных Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом CD3+CD4+CD45RA+CD31+.

Все вышепредставленные результаты позволяют сделать вывод о том, что факт тимэктомии приводит к изменению иммунного профиля больных, в частности, происходит снижение в периферической крови со временем субпопуляций Т-хелперов CD3+CD4+CD45RA+ и CD3+CD4+CD45RA+CD31+ (биомаркер тимических наивных Т-хелперов). Особенно эта динамика касается последней клеточной субпопуляции. У здоровых детей она поддерживается в периферической крови постоянно, но ее снижение происходит медленно параллельно темпам возрастной инволюции тимуса.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что повышенная респираторная заболеваемость связана как с фактом наличия ГЗ ВПС, так и сопряжена с сочетанными нарушениями в иммунной системе, о чем свидетельствуют не совсем адекватные (по отношению к группе сравнения) пролиферация и распределение клеточных пулов CD3+CD4+ и CD3+CD8+ и их субпопуляций. Особенно это касается тимэктомированных детей с ГЗ ВПС с их особенностями распределения CD3+CD4+CD45RA и CD3+CD4+CD45RA+CD31+. Все это требует более детального изучения. И в первую очередь, насколько сопряжены темпы и сроки физического развития плода с органогенезом ВЖ (в частности) и с ее функционированием. Оказывает ли влияние тимэктомия на формирование физической конституции у детей и (или) на ранний и поздний этапы реабилитации и адаптации детей после хирургического лечения

ГЗ ВПС? Последний вопрос актуален и с позиции необходимости проведения иммуномодулирующей терапии детям после тимэктомии. Остается открытым и вопрос о том, сохраняются ли вентимические очаги Т-лимфопоэза у детей после тимэктомии. Работа в этом направлении продолжается.

Заключение

Подводя итоги по результатам исследования, можно сделать предположение о том, что отставание физического развития, выявляемое при рождении у ряда детей в данном исследуемом случае, может быть следствием нарушенной гемодинамики у плода (за счет ВПС), либо сочетаться (и взаимно усугублять) с этим синдромом (наиболее выраженным у детей 1-й подгруппы), и которые, возможно, обусловлены единым патологическим фактором (факторами).

Частота респираторных инфекций в течение одного года была значимо выше у детей основных подгрупп по отношению к группе сравнения ($p<0,05$). Причина респираторных реинфекций с большой степенью вероятности сопряжена с тяжестью и характером гемодинамических нарушений.

Частота респираторных инфекций у тимэктомированных детей (с ВПС) была выше, чем у здоровых детей, но в целом сопоставима с этим показателем у таковых детей с ГЗ ВПС, которым тимэктомия не осуществлялась. Исключением являлись дети 1-й подгруппы с отставанием физического развития при рождении, респираторная заболеваемость которых доминировала над всеми сопоставляемыми основными подгруппами и группой сравнения.

Чем раньше выполнена тимэктомия (на первом году жизни), тем выше частота респираторных инфекций у этих детей, более раннее их начало и тем меньше в периферической крови тимических наивных Т-лимфоцитов-хелперов (CD3+CD4+CD45RA+CD31+). На подобную динамику этого клеточного пула влияет и продолжительность времени, прошедшего от момента тимэктомии.

Конфликт интересов: авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А. Иммунотропные средства в детской кардиологии. Вестник аритмологии. 2000; 18: 20–21.
2. Фроленко А.Л. Клинико-иммунологическая характеристика детей после тимэктомии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011: 26.
3. Wells WJ, Parkman R, Smogorzewska E, Barr M. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. Clin. Exp. Immunol. 1987; 70 (2): 322–327.
4. Wells WJ, Parkman R, Smogorzewska E, Barr M. Neonatal thymectomy: does it affect immune function? J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1998; 115 (5): 1041–1046.
5. Галактионов В.Г. Иммунология. М.: Академия, 2004: 383.
6. Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ. М.: Мир, 1991: 328.
7. Peterson P, Org T, Rebane A. Transcriptional regulation by AIRE: molecular mechanisms of central tolerance. Nat. Rev. Immunol. 2008; 8 (12): 948–957.
8. Агеев А.К. Гистопатология вилочковой железы человека. Л.: Медицина, 1973: 128.
9. Вилочковая железа. З. Кемилева, Р.М. Хаитова, ред. М.: Медицина, 1984: 256.
10. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Т-клетки недавние эмигранты из тимуса. Иммунология. 2012; 6: 326–334.
11. Кудрявцев И.В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки. Российский иммунологический журнал. 2014; 8 (17): 947–964.

12. Junge S, Kloechener-Gruissem B, Zufferey R, Keisker A, Salgo B, Fauchere JC, Scherer F, Shalaby T, Grotzer M, Siler U, Seger R, Gungör T. Correlation between recent thymic emigrants and CD31+ (PECAM-1) CD4+ T cells in normal individuals during aging and in lymphopenic children. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37 (11): 3270–3280.

13. Kohler S, Thiel A. Life after the thymus: CD31+ and CD31- human naive CD4+ T-cell subsets. *Blood.* 2009; 113 (4): 769–774.

14. Kimmig S, Przybylski GK, Schmidt CA, Laurisch K, Möwes B, Radbruch A, Thiel A. Two subsets of naive T-helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood. *J. Exp. Med.* 2002; 195 (6): 789–794.

15. Marelli-Berg FM, Clement M, Mauro C, Caligiuri G. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells. *J. Cell Sci.* 2013; 126 (11): 2343–2352.

16. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990: 352.

РЕФЕРАТЫ

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ СКРИНИНГА НА КРИТИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА МЕТОДОМ ИМПУЛЬСНОЙ ОКСИМЕТРИИ

Задача исследования: определить эффективность алгоритма неонатального скрининга Американской академии педиатрии (ААП) и альтернативного алгоритма. **Материалы и методы:** проведен скрининг доношенным новорожденным без диагноза критического врожденного порока сердца (КВПС) в течение первых 24 ч жизни с помощью алгоритма ААП в период с 2013 по 2016 гг. Проведен ретроспективный анализ данных. В симуляционном исследовании были смоделированы результаты модифицированного алгоритма скрининга с одним повторным импульсным оксиметрическим тестом вместо двух. **Результаты:** проанализированы результаты скрининга 77 148 новорожденных. При текущем алгоритме ААП 77 114 (99,96%) младенцев прошли скрининг, 18 младенцев не прошли по причине начальной сатурации <90%, а 16 не достигли пройденного уровня пульсовой оксиметрии после трех тестов. Был один истинно-положительный результат (тотальный аномальный дренаж легочных вен), 33 ложнополо-

жительных и 6 ложноотрицательных, что дает общую специфичность 99,96%, чувствительность 14,3% и ложноположительную норму 0,043%. Среди детей с ложноположительным результатом у 10 (31,3%) выявлены серьезные заболевания, отличные от КВПС. При модифицированном алгоритме чувствительность оставалась на уровне 14,3%, а уровень ложноположительных результатов увеличился до 0,054%. **Выводы:** несмотря на то, что неонатальный скрининг на КВПС не всегда выявляет случаи КВПС, он может обнаружить другие заболевания у новорожденных. Включение в алгоритм скрининга одной повторной импульсной оксиметрии вместо двух позволяет выявить новорожденных с серьезными заболеваниями без существенного увеличения числа ложноположительных результатов.

Christina L. Diller, Michael S. Kelleman, Kenneth G. Kupke, Sharon C. Quary, Lazaros K. Kochilas, Matthew E. Oster. *The Journal of Pediatrics*, 2018; 192: 141.

СОВРЕМЕННАЯ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОАРТИКУЛЯРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ В ШВЕЙЦАРИИ

Задача исследования: оценить современную эпидемиологию бактериальных инфекций детской остео-артикулярной инфекции с учетом возраста детей, поскольку *Kingella kingae* все чаще признается преобладающим возбудителем остеоартикулярной инфекции у маленьких детей. **Материалы и методы:** проведен ретроспективный обзор данных детей в возрасте от 0 до 15 лет, поступивших в лечебное учреждение с 2007 по 2015 гг. с подозрением на остео-артикулярную инфекцию (217 случаев). В анализе учитывали возраст, пол, локализацию инфекции (костная или суставная), исследованы рентгенологические снимки и лабораторные данные (включая бактериальные исследования). **Результаты:** идентификация микроорганизмов была возможна для 138 инфицированных детей (63,6%), кровь (посев или полимеразная цепная реакция [ПЦР]) и/или образцы синовиальной жидкости (посев или ПЦР). Положительные анализы крови и образцов синовиальной жидкости обнаружены у 31 (14,3%) пациента. **Результаты** положительных бактериологических образцов синовиальной жидкости позволили идентифицировать наиболее распространенный возбудитель для остеоартикулярной инфекции как *K. kingae* (47,8% микробиологически подтвержден-

ных остеоартикулярных инфекций у детей всех возрастов и 87,7% у детей в возрасте от 6 до 48 месяцев), что значительно чаще, чем *Staphylococcus aureus* (35,5% микробиологически подтвержденных остеоартикулярных инфекций у детей всех возрастов и 78,2% у детей >4 года). **Выводы:** использование соответствующих ПЦР-анализов показало, что *K. kingae* в настоящее время является основным бактериальным возбудителем педиатрической остеоартикулярной инфекции, особенно у детей в возрасте до 4 лет, у которых *K. kingae* более распространен, чем *S. aureus*. ПЦР-анализы следует использовать в обычной микробиологической лабораторной оценке для улучшения диагностических показателей. Однако, несмотря на использование молекулярных методов, существует множество остеоартикулярных инфекций, при которых не обнаружен микроорганизм, что свидетельствует о том, что эти инфекции могут быть вызваны другими патогенными микроорганизмами.

Céline Juchler, Vasiliki Spyropoulou, Noémie Wagner, Laura Merlini, Amira Dhoub, Sergio Manzano, Anne Tabard-Fougère, Eleftheria Samara, Dimitri Ceroni. *The Journal of Pediatrics*. 2018; 194: 190–196.