

На правах рукописи



Мвела Бупе Мумба

**Значение диагностики иммунологической недостаточности для успеха хирургического
лечения и последующей реабилитации детей
с врождёнными пороками сердца**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Дегтярёва Елена Александровна

Официальные оппоненты:

Котлукова Наталья Павловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ, профессор кафедры

Мазанкова Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских инфекционных болезней, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» сентября 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___»_____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенным типом врожденных пороков развития (ВПР) и основной причиной младенческой заболеваемости и смертности во всем мире (Su Z. et al., 2022; Global Burden of Disease Study, 2020). По данным N. Salari et al. (2024), распространенность ВПС на глобальном уровне составляет 2,78 на 1000 новорожденных (Salari N. et al., 2024). При этом, в систематическом обзоре и метаанализе 260 исследований о частоте ВПС с 1970 по 2017 годы было продемонстрировано, что частота ВПС за этот период значительно увеличилась, достигнув максимума в период 2010–2017 годов (9,4 на 1000 новорожденных) (Liu Y. et al., 2019). В целом распространенность ВПС варьирует в широких пределах — от 4 до 50 на 1000 новорожденных (Song L. et al., 2023), что обусловлено прежде всего уровнем экономического развития региона, а также различиями в критериях оценки (Саперова Е.В., Вахлова И.В., 2017; Majeed-Saidan M.A. et al., 2019). По данным отечественных исследователей, в России на протяжении последних годов отмечается рост ВПС на 1–4% в год (Бокерия Л.А. и др., 2019, 2022).

В большинстве случаев ВПС проявляются не изолированно, а в сочетании с другими ВПР, что на практике усложняет клиническую картину (Meller C.H. et al., 2020; Pavlicek J. et al., 2021). Около 1/3 случаев ВПС сочетаются с ВПР центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, а также с иммунодефицитными состояниями (ИДС) (Diller G.-P. et al., 2023; Hayes-Lattin M., Salmi D., 2020; Singampalli K.L. et al., 2021). Следует отметить, что, несмотря на значительные улучшения в лечении и выживаемости при ВПС, существует мало убедительных доказательств об их конкретной этиологии. Современные исследования предполагают сочетание генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды в качестве причинных механизмов, лежащих в основе ВПС (Maddhesiya J., Mohapatra B., 2024). Связь с иммунной системой так же не была четко определена. Тем не менее, было доказано, что дети с ВПС имеют повышенный риск инфекционных заболеваний с развитием тяжелых осложнений (Singampalli, K.L. et al., 2021). Клинические исследования показали снижение клеточного иммунного ответа на инфекцию и повышение уровня маркеров воспаления у детей с ВПС (Schram A.S. et al., 2022; Sellmer A. et al., 2022), что подтверждает роль иммунной системы в развитии осложнений от ВПС (Дерябина С.С. и др., 2020).

Было показано, что у детей с ВПС риск заражения РСВ и количество ассоциированных с ним тяжелых случаев бронхолитов и пневмоний значительно выше (Ma H.-Y. et al., 2024; Praznik A. et al., 2018; Ratti C. et al., 2023). Риск инфекционного эндокардита (ИЭ) у детей с ВПС в 15–140 раз выше, чем у здоровых детей, особенно при цианотических и сложных ВПС (Marín-Cruz

I. et al., 2024). Такие дети являются основной группой риска ИЭ до и после кардиохирургического лечения даже в периоде новорожденности и в раннем возрасте (Habib G. et al., 2019). Жизнеугрожающим осложнением для детей с ВПС является сепсис — системная инфекция с полиорганым повреждением. При этом риски развития сепсиса и уровень смертности от него у детей грудного возраста с ВПС значительно выше, чем у детей без ВПС (Uludağ Alkaya D. et al., 2023; Wang Q. et al., 2024).

Учитывая все вышесказанное, становится очевидно, что методы оценки иммунологических нарушений представляют собой диагностический инструмент, позволяющий снизить риск инфекционных осложнений у детей с ВПС (Adebiyi E.O. et al., 2022). Тем более, что формирование вторичных ИДС происходит при воздействии практически любого внешнего триггера как инфекционной, так и неинфекционной природы, включая заболевания, в частности ВПС. Нельзя не отметить, что развитие методов хирургической коррекции ВПС в последние десятилетия значительно повысило выживаемость пациентов: более 90% детей с ВПС, получившие своевременное оперативное лечение, достигают взрослого возраста (Dellborg M. et al., 2023; Mandalenakis Z. et al., 2020). Тем не менее, хирургическое лечение может быть вынужденно отсрочено ввиду интеркуррентной заболеваемости, а риски развития пневмонии, сепсиса и ИЭ у детей с ВПС значительно выше, чем в популяции (Duhaneу L. et al., 2024; El-Chouli M. et al., 2023). Было показано, что недостаточность кровообращения и артериальная гипоксемия при ВПС сопровождаются развитием вторичного ИДС, более тяжелого при цианотических ВПС, с усугублением иммунных нарушений после кардиохирургической коррекции (Kumar A. et al., 2024).

В клинической практике исследование иммунитета имеет решающее значение для диагностики и лечения различных заболеваний. Существует множество доступных методов оценки иммунной системы, включая анализы клеточного и гуморального иммунитета, уровней иммуноглобулинов (Ig), комплемента и профилей цитокинов (Degtyareva E.A. et al., 1993). Учитывая низкую информативность рутинных лабораторных методов, даже ранние отечественные исследования с помощью иммунологических тестов первого и второго уровня (ВОЗ, 1983) подтвердили свою значимость для детей с ВПС в случае сложных диагностических ситуаций, нуждающиеся в дифференциации при прогрессировании декомпенсации кровообращения, развития кардиомегалии, фебрильных подъемах температуры без связи с явной респираторной вирусной или очаговой хронической инфекцией, при гипофункции или тромбозе ранее наложенного аорто-легочного анастомоза (Дегтярева Е.А. и др., 1993; Дегтярева Е.А., 1996).

В последние десятилетия для оценки функции клеточного иммунитета используются ДНК-маркеры TREC (T-cell Receptor Excision Circle эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов Т-клеточного рецептора) и KREC (Kappa-deleting

Recombination Excision Circle эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов В-клеточного рецептора), которые являются показателями развития Т- и В-клеток. Изучение их количества помогает выявить нарушения в иммунной системе, которые могут привести к серьезным проблемам со здоровьем (Korsunskiy I. et al., 2018; Shinwari K. et al., 2021). TREC и KREC являются важными показателями развития и функционирования иммунной системы у новорожденного (Давыдова Н.В. и др., 2021; Farmer J.R., Mahajan V.S., 2019; Shinwari K. et al., 2021).

Степень разработанности темы исследования

Открытие TREC и KREC приписывается группе исследователей, когда в начале 1990-х годов были исследованы механизмы, с помощью которых В- и Т-клетки вырабатывают антитела, и они обнаружили, что перестройка генов, кодирующих Ig и Т-клеточные рецепторы, приводит к образованию эксцизионных колец (TREC и KREC), которые сохраняются в ядрах вновь образованных клеток (Eissa E. et al., 2023; Korsunskiy I. et al., 2018; Marinova M. et al., 2022).

Данные показатели используются в ходе неонатального скрининга для раннего выявления заболеваний с Т и В -клеточным иммунодефицитом, таких как синдром Ди Джорджа, тяжелый комбинированный иммунодефицит и синдром Вискотта-Олдрича, Х-сцепленная агаммаглобулинемия и общий переменный иммунодефицит (CVID) (Farmer J.R., Mahajan V.S., 2019; Radford D.J., Thong Y.H., 1988; Shinwari K. et al., 2021). Измерение уровня KREC в образце крови новорожденного является важной частью скрининга новорожденных, поскольку раннее выявление и лечение иммунологических нарушений могут значительно улучшить здоровье и качество жизни лиц с данной патологией (Barbaro M. et al., 2017; Eissa E. et al., 2023; Marinova M. et al., 2022; Medova V. et al., 2022). Изучение параметров TREC и KREC использовалось для оценки влияния иммуносупрессивной терапии на иммунную систему у реципиентов трансплантата (Barbaro M. et al., 2017; Kwok J.S. et al., 2020).

Измерение TREC и KREC является быстрым, простым и неинвазивным, что позволяет проводить скрининг большого числа новорожденных за короткий промежуток времени (Blom M. et al., 2021; Loeber J.G. et al., 2021; Martínez-Morillo E. et al., 2016; Shinwari K. et al., 2021). Кроме того, измерение уровней TREC и KREC является относительно недорогим, что делает его доступным для населения с ограниченными ресурсами (Barbaro M. et al., 2017). Наконец, было показано, что использование этих маркеров при скрининге новорожденных является высокочувствительным и специфичным, что позволяет точно выявлять широкий спектр генетических и метаболических нарушений (Barbaro M. et al., 2017). Но, хотя метод оценки клеточного иммунитета при помощи TREC/KREC уже зарекомендовал себя в мире при различной патологии (Barbaro M. et al., 2017; Kwok J.S. et al., 2020; Marinova M. et al., 2022; Shinwari K. et al., 2021), его применение у детей с ВПС ограничивается единичными разрозненными исследованиями. В малочисленных публикациях было установлено, что TREC и

KREC у детей с ВПС были значительно ниже по сравнению со здоровым контролем, а также при критических ВПС по сравнению с детьми с некритическими аномалиями (Medova, V. et al., 2022; Mukhamedova Sh.T., 2021).

В отечественном ретроспективном исследовании были проанализированы истории болезни 29 детей, умерших в течение первого года жизни, у которых была диагностирована ВПС и проявления иммунозависимых патологий. Исследование сосредоточилось на выявлении факторов, способствующих ранней диагностике иммунозависимых заболеваний, связанных с ВПС, в пренатальном периоде (Дерябина С.С. и др., 2020). По мнению авторов, не вызывает сомнений тот факт, что выявленные у обследуемых детей аномалии тимуса, особенно его гипоплазия либо диспластические изменения (79% случаев), могут свидетельствовать о нарушениях в системе Т-клеточного и регуляторного компонентов иммунной системы. Для дополнительного подтверждения иммунозависимых патологий был выполнен количественный анализ TREC и KREC в сухих пятнах крови, взятых у новорожденных для неонатального биохимического скрининга. Значения TREC и KREC, полученные с помощью ПЦР в реальном времени, сравнивали с ранее установленными референсными значениями для новорожденных разной степени доношенности. У всех пациентов аналитической группы показатели TREC и KREC оказались ниже референсных пределов, установленных в предыдущих исследованиях. Авторы пришли к выводу, что анатомо-физиологические особенности иммунной системы новорожденных, особенно ИДС, обусловленная функциональной несостоятельностью иммунитета, способствуют генерализации инфекционного процесса в раннем младенческом возрасте (Дерябина С.С. и др., 2020).

Таким образом, учитывая, что ИДС на фоне ВПС сопровождается высоким риском инфекционных осложнений, в том числе после кардиохирургических вмешательств, внедрение новых методов раннего скрининга иммунитета у детей с ВПС может способствовать снижению инфекционных осложнений и летальности, что и определило тему диссертационной работы.

Цель и задачи исследования

Цель – оценить значимость дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации.

Задачи:

1. Провести комплексное клинико-функциональное и иммунологическое обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца, госпитализированных в кардиохирургические отделения.
2. Установить частоту иммунопатологии на основании определения TREC/KREC в периферической крови у детей с синдромальными формами врожденных пороков сердца.

3. Сопоставить полученные данные с характером осложнений в раннем послеоперационном периоде.

4. Разработать рекомендации по до- и послеоперационному обследованию и последующей реабилитации в случае выявленной иммунопатологии.

Научная новизна

Впервые в России в оценке иммунного статуса большой популяции пациентов с ВПС использованы новые скрининговые методики (TREC/KREC) изучения иммунологической недостаточности. Впервые на основании новых скрининговых методик (TREC/KREC) подтверждена высокая частота иммунодефицитных состояний с нарушениями Т-клеточного звена у пациентов с критическими цианотическими ВПС и пороками конотрункуса по сравнению с детьми с простыми ВПС и ВПС без артериальной гипоксемии. Впервые установлено, что недостаточность Т-клеточного звена иммунитета наблюдается у детей с синдромальными формами ВПС и при ВПС в сочетании с множественными ВПР в 100% наблюдений, что не позволяет исключать у этой категории первичные иммунодефициты (ПИД). Впервые установлено значимое увеличение инфекционных осложнений у детей с ВПС и низкими показателями TREC (34%) в послеоперационном периоде по сравнению с детьми с ВПС и нормальными показателями иммунологического скрининга (3,6%). Впервые предложен новый протокол дооперационного обследования, позволяющий выявить дефекты иммунитета для последующей целенаправленной коррекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании реализован новый подход к выявлению ИДС у детей с ВПС с высоким риском инфекционных осложнений кардиохирургических операций по поводу ВПС. Разработан протокол дооперационного скринингового иммунологического обследования с использованием показателей TREC/KREC, а также доказана перспективность его использования с целью дооперационной коррекции для снижения риска инфекционных послеоперационных осложнений. Предложены рекомендации для кардиологов первичного звена и стационаров педиатрического, кардиологического и кардиохирургического профиля по до- и послеоперационному наблюдению детей с ВПС группа риска инфекционных осложнений.

Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа, представляемая на защиту, выполнена в строгом соответствии с принципами доказательной медицины и соблюдением всех этических стандартов. В методологической части диссертации особое внимание уделено разработке дизайна исследования, формированию выборки пациентов с целью обеспечения ее репрезентативности посредством тщательного определения характеристик и объема, а также выбору статистических методов для анализа полученных данных. В ходе обследования пациентов были использованы передовые методы лучевой диагностики и клинико-лабораторных исследований. В исследования

были включены дети с ВПС, находившиеся на лечении в кардиохирургических отделениях для новорожденных и детей первого года жизни. Предоперационный этап включал комплексное обследование, которое заключалось в объективном изучении показателей сердечно-сосудистой системы, проведении электрокардиографии и эхокардиографии (ЭХО-КГ), а в сложных случаях — ангиографии и магнитно-резонансной томография (МРТ). Всем детям до операции был выполнен иммунологический скрининг методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для выявления ДНК TREC и KREC наряду со стандартными исследования гематологических и биохимических показателей крови. Для этого использовался реагентный набор «БиТ-тест» (Genetium), соответствующий стандартам ТУ 21.20.23-001-17608775-2017. Нормативные значения для скрининга были определены на основе обширного диапазона возрастных детских групп и включены в инструкции к набору. Для новорожденных детей в возрасте от 3 дней до 12 месяцев жизни нормальные уровни составляли 450 копий на 10^5 клеток для TREC и 250 копий на 10^5 клеток для KREC (средний уровень). В ходе анализа сравнивали параметры скрининга у пациентов с бледными и цианотическими ВПС, а также у детей с пороками конотрункуса и другими видами ВПС, поступивших в критическом и некритическом состояниях.

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунологическая недостаточность (по скринингу TREC/KREC) у детей с ВПС наблюдается достаточно часто (в 22,5% наблюдений), чаще при цианотических ВПС, детей, поступивших в критических состояниях, и детей с пороками конотрункуса.

2. Нарушения Т-клеточного иммунитета, диагностированные по скринингу TREC/KREC, достоверно чаще наблюдаются при цианотических ВПС и у детей, поступивших в критическом состоянии, а также у всех детей с синдромальными формами ВПС и множественными пороками развития.

3. У пациентов с иммунологической недостаточностью, диагностированной по снижению уровня TREC, инфекционные осложнения кардиохирургической коррекции ВПС (пневмонии, трахеобронхиты, нагноение послеоперационной раны) наблюдались достоверно чаще, чем у детей с нормальными показателями Т-клеточного иммунитета, что подтверждает значение данного скрининга для целенаправленной предоперационной подготовки и послеоперационного ведения детей с ВПС.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пунктам 3, 5 и 6; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Степень достоверности и апробация результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, отобранных в соответствии с целями и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных, обеспечили надежность и обоснованность диссертационного исследования, проведенного с соблюдением принципов доказательной медицины. В настоящее время в НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Минздрава России накоплен огромный опыт в области диагностики и хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов всех возрастных групп, включая новорожденных. Центр активно разрабатывает и внедряет передовые хирургические методики для лечения как врожденных, так и приобретенных пороков сердца, что обеспечило формирование репрезентативность выборки. Истории болезни пациентов, включая протоколы операций, были детально проанализированы с целью изучения клинических, хирургических и иммунологических характеристик.

Основные положения диссертационной работы доложены: на Ежегодной всероссийской научной студенческой конференции SCIENCE4HEALTH «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 14–15 апреля 2021 года); на XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (Москва, 9 декабря 2022 года); на XIV International science conference SCIENCE4HEALTH (Москва, 14–15 апреля 2023 года); на II Всероссийском съезде детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца (Волгоград, 7–8 сентября 2023 года); на Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (Москва, 23–24 ноября 2023 года).

Личный вклад автора

Автором лично проведены обследование 200 пациентов, включенных в исследование, обработка и анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. План диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научными руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований. Автором самостоятельно обоснованы актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Автором лично проведена систематизация и статистическая обработка полученных результатов. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе на тему диссертации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 статей, из них 4 – в журналах, включенных в международную базу данных Scopus, 3 – иные публикации; 6 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований с обсуждением полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 249 источников (37 на русском и 212 на английском языках). Работа иллюстрирована 25 рисунками, 27 таблицами (из них 3 таблицы в приложениях) и 3 приложениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа была выполнена в период с 2021 по 2023 годы на кафедре педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, на кафедре детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца и перинатальной ультразвуковой диагностики, ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, в отделениях новорожденных и детей раннего возраста НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России. Проведено проспективное обсервационное когортное исследование с участием 200 детей в возрасте от 3 дней до 12 месяцев (Me=23 дня, Q1–Q3: 9–134,5) из которых 185 (92%) родились доношенными и 15 (7,5%) — недоношенными от 32 до 34 недель гестации. Из 200 пациентов были 112 мальчиков (56%) и 88 девочек (44%). Экстренно поступили 183 (91,5%) ребенка, в плановом порядке — 17 (8,5%). У 119 (60,4%) были диагностированы бледные ВПС, а у 78 (39,5%) — различные цианотические ВПС. Комплексное дооперационное обследование включало объективное исследование сердечно-сосудистой системы, электрокардиографию, ЭХО-кардиографию, в некоторых сложных случаях методы ангиографии и МРТ. Всем детям до операции проводился иммунологический скрининг с определением ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, дополнительно к обычным гематологическим и биохимическим анализам крови.

Статистическая обработка данных

Первоначальный размер выборки не был рассчитан. Для статистической обработки данных использовали программный пакет «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Анализ показал, что данные не соответствуют нормальному распределению. В связи с этим, для последующих расчетов применялись методы непараметрической статистики. Средние значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me; Q1–Q3). Для определения статистической значимости различий количественных показателей между группами использовали U-критерий Манна–

Уитни. Качественные показатели описывались с помощью абсолютных и относительных частот. Взаимосвязь между изучаемыми признаками анализировалась с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона. В случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой ячейке четырехпольной таблицы было менее 10, применялся точный критерий Фишера для оценки уровня значимости различий. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ медицинских документов, данных объективного и комплексного клинично-инструментального обследования 200 детей с ВПС, поступивших в кардиохирургические отделения для новорожденных детей и детей первого года жизни НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в период с 2020 года по 2022 год включительно. Возраст детей составил от 3 дней до 12 месяцев, медиана возраста — 23 дня (Q1–Q2: 9–134,5). Гендерное различие детей было статистически незначимым ($p=0,34951$): 112 (56%) мальчики и 88 (44%) девочек. В большинстве случаев дети были доношенными ($n=186$; 93%), реже — недоношенными ($n=14$; 7%). У 126 (63%) детей ВПС были диагностированы пренатально. В критическом состоянии, в том числе на инфузии простогландинов, были госпитализированы 56 (28%) младенцев преимущественно с дуктус-зависимыми ВПС ($n=41$; 20,5%). Дуктус-зависимые ВПС были представлены цианотическими пороками и критической КОА. Остальные дети были госпитализированы в плановом порядке после предварительного консультирования специалистами центра. На основании комплексного обследования у трех пациентов не подтвердились диагнозы ВПС и была диагностирована другая патология (неонатальная волчанка с полной поперечной блокадой проводящих путей сердца, рабдомиома, дивертикул Коммереля (*lusoria diverticulum*)). Это подтверждает сложности и порой недостаточную квалификацию специалистов при первичной диагностике ВПС. У большинства детей ($n=123$; 62,4%) были диагностированы бледные ВПС, у 74 (37,5%) — различные цианотические ВПС ($p < 0,001$) (Рисунок 1).

У госпитализированных детей с бледными ВПС наиболее частыми были ДМЖП и/или их комбинация с ДМПП и КОА, а также ОАП большого диаметра и критическая КОА (Рисунок 2).

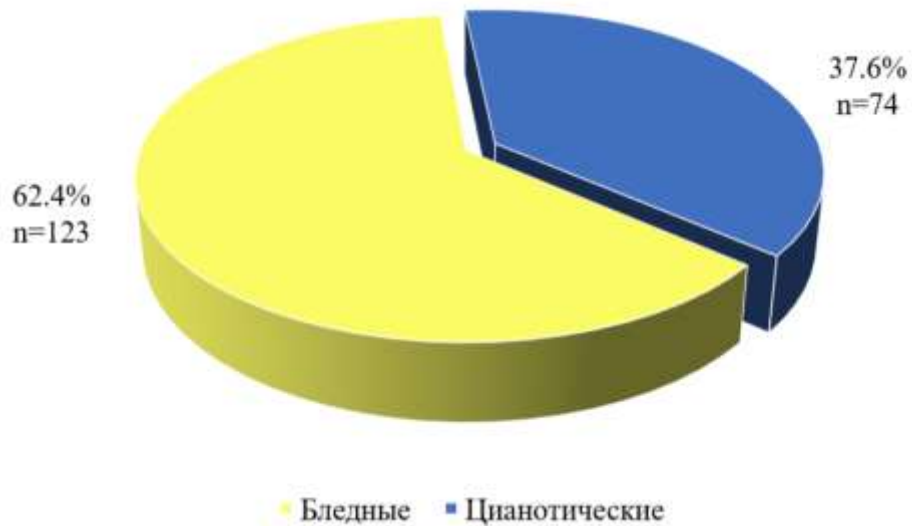


Рисунок 1 – Виды ВПС у госпитализированных детей, n=197

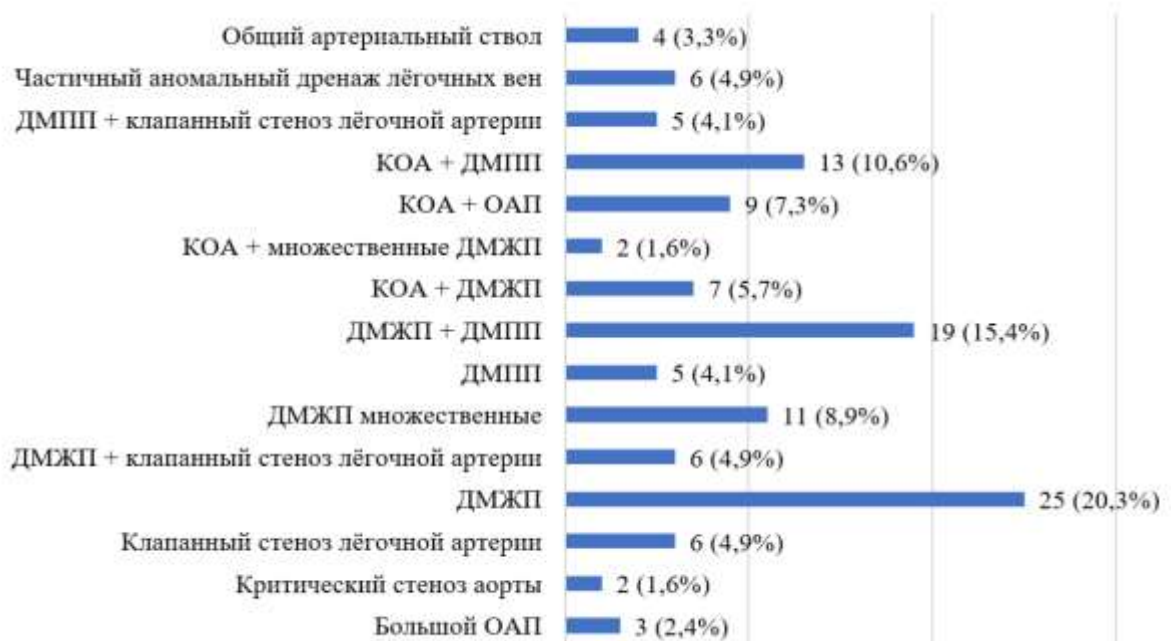


Рисунок 2 – Бледные ВПС у госпитализированных младенцев, n=123

В нашем исследовании из 74 детей с цианотическими ВПС наиболее частыми были ТМА, как в изолированной форме (17,6%), так и в сочетании с другими пороками (5,5%). Атрезия легочной артерии (10,8%) была вторым ВПС по частоте встречаемости. Были также выявлены тетрада Фалло (5,4%) и другие сложные ВПС со стенозом легочной артерии (10,8%), атрезия трехстворчатого клапана (8,1%), синдром гипоплазии левого желудочка (8,1%), полная форма АВК (6,8%) в сочетании с общим предсердием (2,7%) и др. (Рисунок 3).

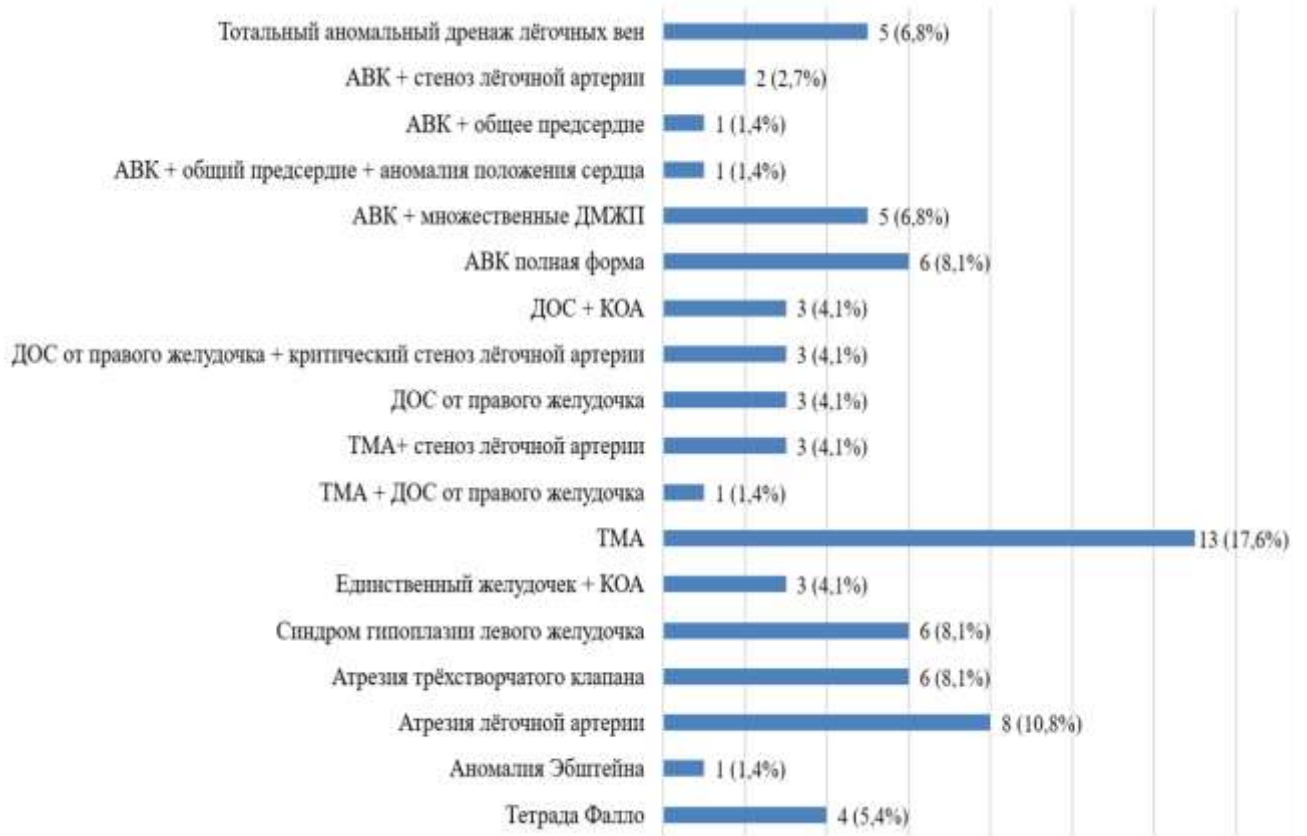


Рисунок 3 – Цианотические ВПС у госпитализированных младенцев, n=74

В большинстве случаев структуру цианотических ВПС составили пороки конотрункуса — 21,3% (n=42) от числа всех ВПС (n=197) и 56,8% от числа цианотических ВПС (n=74). Конотрункальные ВПС представлены группой структурных врожденных аномалий выводного тракта сердца и сосудов, осуществляющих отток крови из сердца в большой и малый круги кровообращения. Такие ВПС являются основной причиной симптомных цианотичных заболеваний сердца. В нашем исследовании наиболее распространенными типами конотрункальных пороков сердца были ТМА (31%), различные варианты и комбинации двойного отхождения сосудов от правого желудочка (16,7%) и атрезия легочной артерии (19%) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Виды конотрункальных ВПС, n=42

Синдромальные формы ВПС были диагностированы у 10 детей (5,1%) из всех ВПС (n=197), в том числе синдром Дауна — в 5 (50%) случаях (в 1 случае в сочетании с множественными ВПР), синдром Ди Джорджи — в 3 (30%) случаях, синдром Вильямса — в 1 (10%) наблюдении. У 1 (10%) ребенка ВПС диагностирован в составе фетального алкогольного синдрома. У 13 (7%) детей с ВПС показания к кардиохирургическому вмешательству не подтвердились, так как имели место простые, «минимальные» ВПС без нарушений гемодинамики.

Показания к операциям были установлены у 184 детей (93,4%). Различные виды кардиохирургических операций, такие как радикальные (74,5%), паллиативные (15,2%), гемодинамические (6%) и эндоваскулярные (4,3%) (Рисунок 5). В 137 (74,5%) случаях осуществлялась радикальная коррекция, что достоверно превышало другие виды вмешательств ($p < 0,001$). Операции заключались в различных методах восстановления нормальной анатомии сердца: пластика септальных дефектов, резекция КОА с анастомозом «конец в конец», пластика дефектов и клапанов при атриовентрикулярной коммуникации, радикальная коррекция Тетрады Фалло, операция артериального переключения при ТМА. У 28 (15,2%) детей были выполнены паллиативные операции, направленные на облегчение симптомов, уменьшение гипоксемии и/или сердечной недостаточности и улучшение качества жизни: анастомозы по Блелоку, процедуры Мюллера. У 11 (6%) пациентов требовалось проведение этапной операции в рамках гемодинамической коррекции пороков сердца: операции двунаправленного анастомоза Глена, операции Норвуда и Фонтена. В 8 (4,3%) случаях при критических стенозах клапанов легочной артерии или аорты потребовались экстренные эндоваскулярные вмешательства.

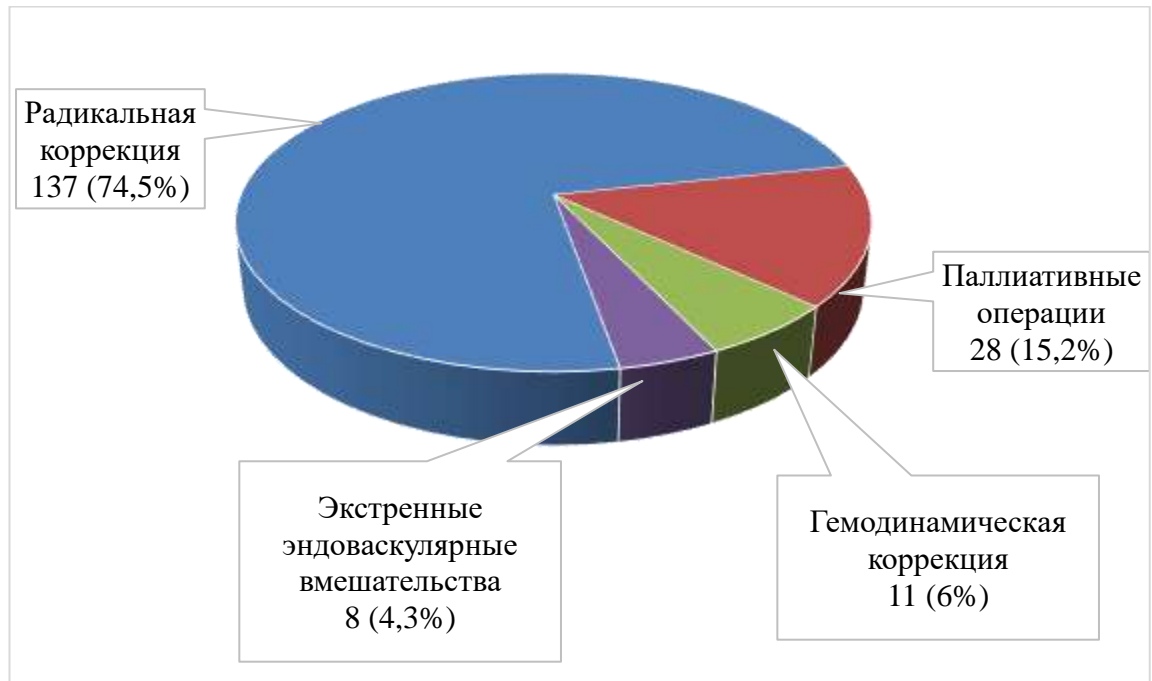


Рисунок 5 – Виды кардиохирургического лечения детей с ВПС, n=184

По результатам дооперационного скрининга TREC и KREC для оценки количественных и функциональных характеристик T- и B-клеточного иммунитета средние значения TREC в периферической крови составили 1010 [445; 1690], средние значения KREC в периферической крови составили 1360 [781; 2480]. Однако у 45 (23%) детей было выявлено снижение уровня TREC, а у 2 (1%) пациентов было обнаружено снижение обоих показателей TREC и KREC. У 153 (76%) детей уровень TREC был нормальным (Рисунок 6). По результатам дооперационного скрининга TREC и KREC для оценки количественных и функциональных характеристик T- и B-клеточного иммунитета средние значения TREC в периферической крови составили 1010 (Q1–Q3: 3445–1690), средние значения KREC в периферической крови составили 1360 (Q1–Q3: 781–2480). У 153 (76,5%) детей уровень TREC был нормальным. У 45 (22,5%) детей было выявлено снижение уровня TREC, а у 2 (1%) пациентов было обнаружено снижение TREC и KREC (Рисунок 6).

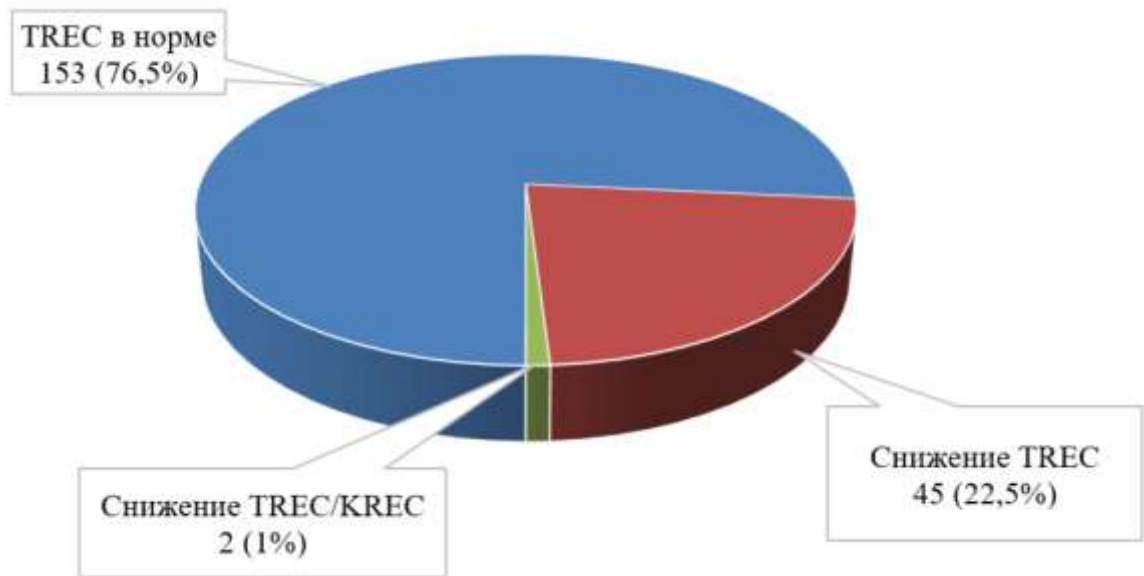


Рисунок 6 – Результаты иммунологического скрининга при поступлении в кардиохирургический стационар, n=200

Медиана значений TREC в периферической крови у 47 (23,5%) детей с положительными результатами скрининга составили 352 (Q1–Q3: 183–410), что было статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем у детей с нормальными показателями — 1310 (Q1–Q3: 904–1985). Анализ полученных нами результатов показал, что из числа детей со сниженным содержанием TREC было больше детей с цианотическими ВПС ($n=29$; 62%), чем детей с бледными пороками ($n=18$; 38%), что достоверно ($p<0,001$) отличалось от распределения в группе детей с нормальными показателями TREC (Рисунок 7). В свою очередь, дальнейший анализ показал, что среди детей с цианотическими ВПС было значимо больше детей (39%) со снижением TREC, чем среди детей с бледными пороками (15%) (Рисунок 8). Большую часть цианотических ВПС составляли конотрункальные пороки, т.е. аномалии путей оттока из желудочков сердца. Пороки конотрункуса, т.е. группа структурных врожденных аномалий выводного тракта сердца и сосудов, осуществляющих отток крови из сердца в большой и малый круги кровообращения. Такие пороки являются основной причиной симптоматических цианотичных заболеваний сердца: ТМА, атрезия легочной артерии и тетрада Фалло. Поэтому фактор артериальной гипоксемии при этих пороках играет здесь, по-видимому, важную роль в выявленных нами нарушениях иммунодефицита.

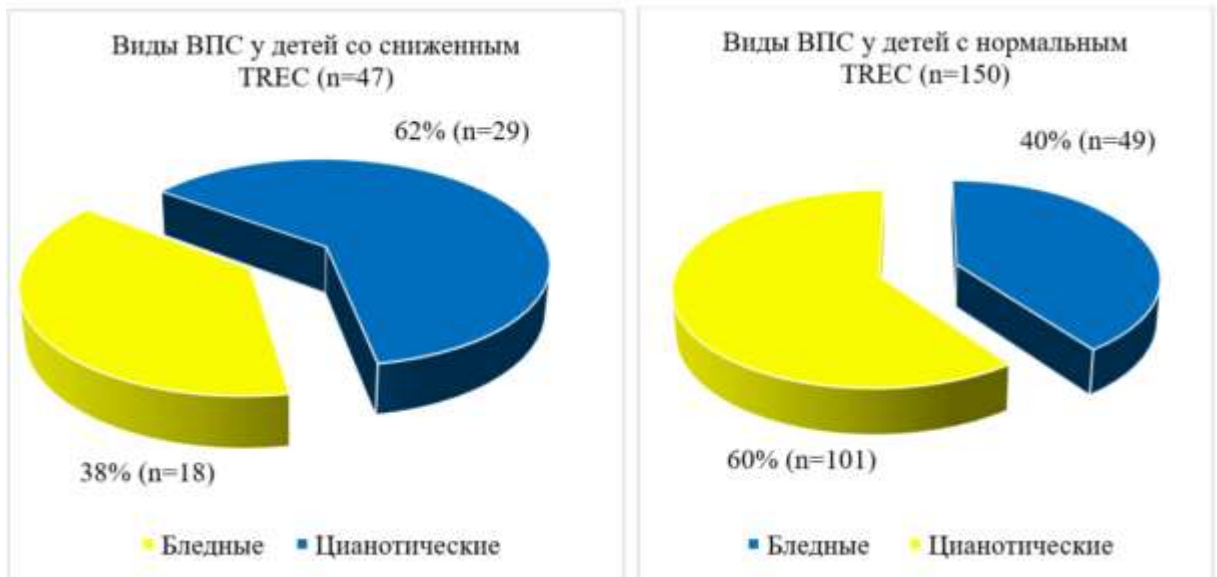


Рисунок 7 – ВПС (n=197) у детей со сниженным (n=47) и нормальным (n=150) уровнем TREC, $p=0,00004$

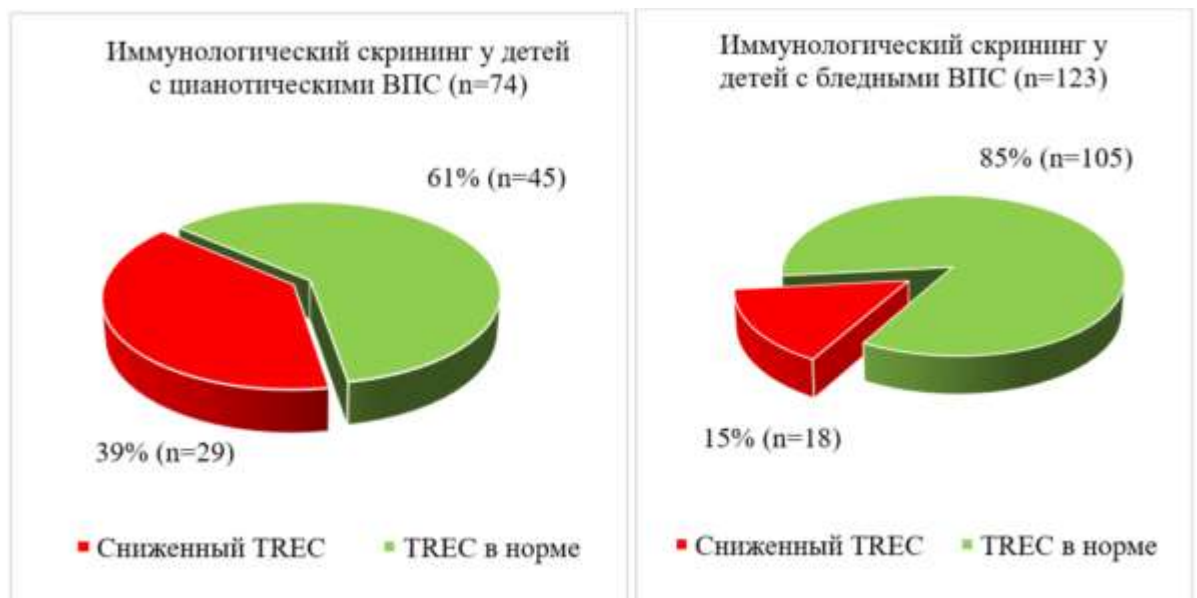


Рисунок 8 – Иммунологический скрининг у детей с цианотическими (n=74) и бледными (n=123) ВПС ($p<0,001$)

В нашем исследовании среди детей с неконотрункальными пороками было лишь 8,4% детей с нарушениями Т-клеточного иммунитета, определяемые по снижению уровня TREC, в то время как среди детей с пороками конотрункуса таких детей было 81% ($p=0,01$) (Рисунок 9).

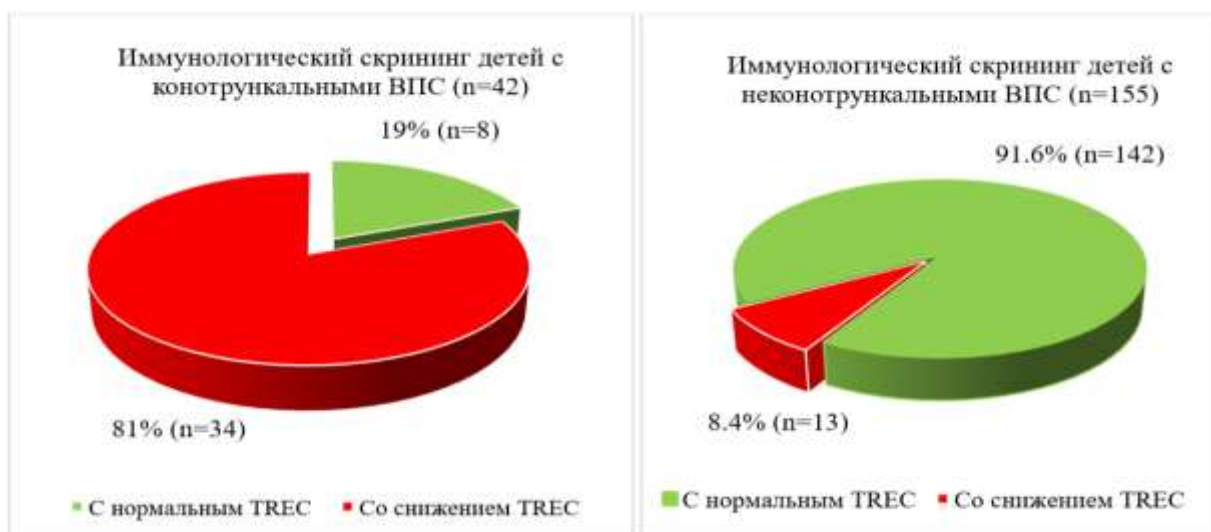


Рисунок 9 – Иммунологический скрининг у детей с конотрункальными (n=42) и неконотрункальными (n=155) ВПС

При анализе зависимости снижения уровня TREC от общей тяжести состояния детей при поступлении в кардиохирургический стационар оказалось, что среди детей, поступивших в критических состояниях (n=56; 28,4%) было значимо больше детей со снижением TREC (n=41; 73,2%), чем детей с нормальными значениями Т-клеточного иммунитета (n=15; 26,8%) (p<0,001).

Среднее значение TREC в периферической крови у детей, поступивших в критических состояниях, составило 399 (Q1–Q2: 259–500), что было статистически значимо ниже (p=0,001), чем у детей, поступивших в некритических состояниях, где среднее значение для TREC составило 1215 (Q1–Q2: 886,5–1905). Уровни KREC в этих группах оставались в рамках нормы — 1375 (Q1–Q2: 790–455) и 1320 (Q1–Q2: 692–2490) соответственно и статистически значимо не различались. Анализ показал, что среди детей, поступивших в стационар в тяжелом и среднетяжелом, но не в критическом состоянии было лишь 9,8% детей с нарушениями Т-клеточного иммунитета по уровню TREC. В то же время среди детей, поступивших в критическом состоянии, с такими нарушениями было значимо больше (87,2%, p=0,001)

Снижение уровня TREC наблюдалось у всех 10 детей с синдромальными формами ВПС: 5 (2,5%) детей с синдромом Дауна, 3 (1,5%) — синдром Ди Джорджи, 1 (0,5%) — синдром Вильямса и у 1 (0,5%) ребенка с множественными стигмами дизэмбриогенеза на фоне фетального алкогольного синдрома, а также у всех детей (n=4) с множественными ВПР в виде энтерогенной кисты брюшной полости с внутриутробным перекрутом, врожденной гипоплазией мышцы, опускающей правый угол рта; двусторонним уретерогидронефрозом 2–3 стадии, ВПР мозга в виде агенезии мозолистого тела, расщелины твердого и мягкого неба.

Из числа детей, поступивших в критических состояниях (n=56), у большинства (n=41; 73,2%) было выявлено снижение уровня TREC (399; Q1–Q2: 259–500), и лишь у 15 (27%) детей были нормальные показатели TREC (1215; Q1–Q2: 886,5–1905), различия были статистически

значимы ($p=0,001$). Уровни KREC в этих группах оставались в рамках нормы — 1375 (Q1–Q2: 790–2455) и 1320 (Q1–Q2: 692–2490) соответственно без статистически значимых различий. Было обнаружено статистически значимое снижение уровня TREC (390; Q1–Q2: 221–421) у детей с цианотическими конотрункальными ВПС по сравнению с детьми с другими анатомическими вариантами ВПС, где TREC в периферической крови составили 1190 (Q1–Q2: 806–1835), $p=0,001$. Уровни KREC также оставались в рамках нормы (1090; Q1–Q2: 511–2190) и 1400 (Q1–Q2: 838,5–2680) соответственно без статистически значимых различий операционных инфекционных осложнений.

В наших наблюдениях инфекционные осложнения в послеоперационном периоде (сепсис, пневмонии, трахеобронхиты, ринофарингиты, отиты, нагноение послеоперационной раны) наблюдались значимо чаще ($p<0,001$) у 47 детей со сниженными значениями TREC по сравнению с детьми с нормальными показателями TREC, соответственно, в 36% и 3,6% наблюдений (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Инфекционные осложнения у оперированных детей, n=154

В нашем исследовании 30 (63,8%) из 47 пациентов со сниженным уровнем TREC не имели инфекционных осложнений кардиохирургии, но анализ показал, что этим детям были проведены более простые, менее инвазивные, менее длительные операции. В данной группе были пациенты, не оперированные на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (анастомозы Блелока), дети, перенесшие краткосрочные неосложненные эндоваскулярные процедуры, дети с простыми ВПС (септальные дефекты). Таких пациентов мы отнесли к группе риска инфекционных осложнений при последующих этапных вмешательствах и/или при интеркуррентных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный и апробированный нами впервые в России скрининг TREC и KREC у детей с ВПС продемонстрировал свою прогностическую значимость в оценке риска инфекционных осложнений кардиохирургии. Наши данные подтверждают, что дети с ВПС и снижением TREC в плановых ситуациях нуждаются в дооперационных иммунокоррекционных мероприятиях для уменьшения риска инфекционных послеоперационных осложнений. В случаях критических ВПС и необходимости экстренной кардиохирургии иммуностропные средства должны быть включены в комплексную послеоперационную поддержку.

Реализованный нами новый скрининговый подход к дооперационному выявлению ИДС у детей с ВПС позволит проводить целенаправленной коррекции. На основании наших данных протокол современной диагностики повышенного риска инфекционных осложнений кардиохирургии (Рисунок 11).

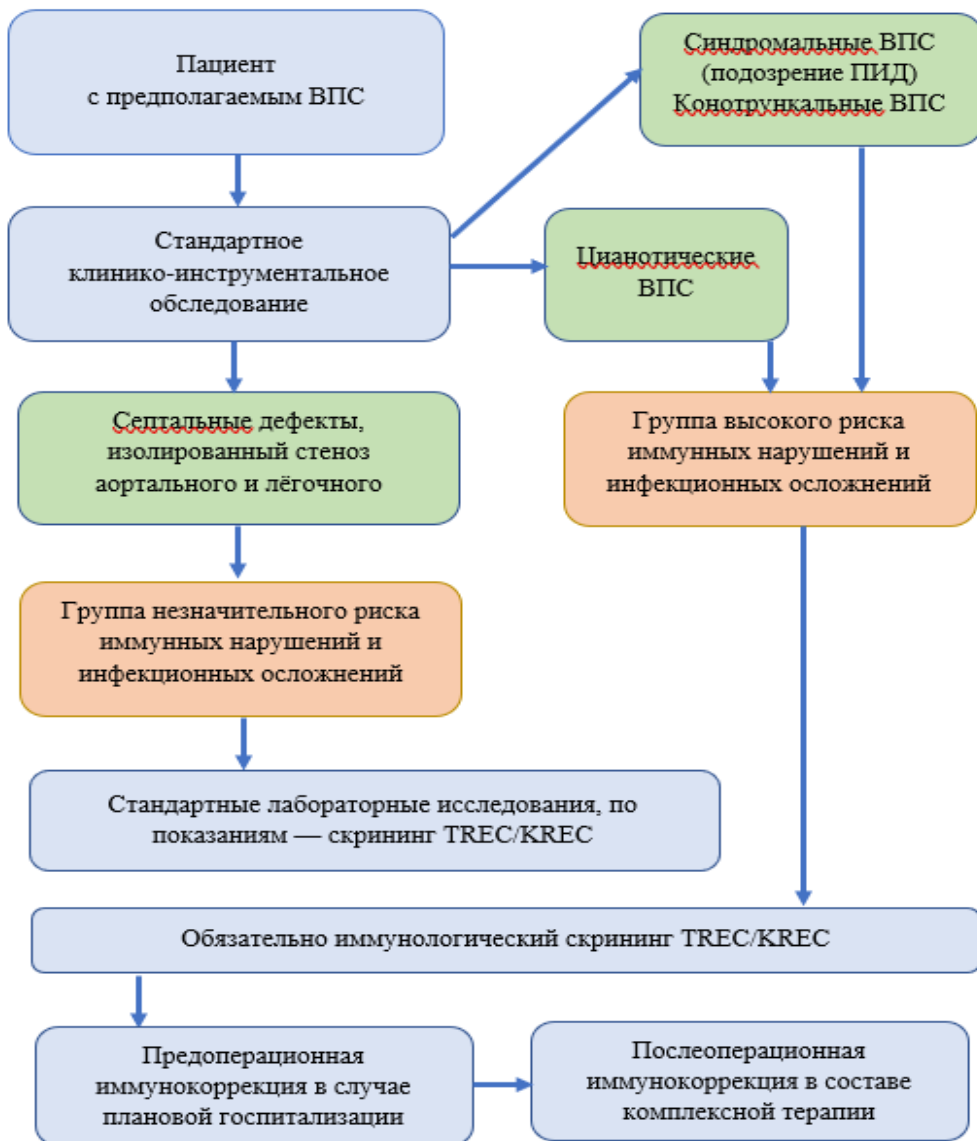


Рисунок 11 – Протокол предоперационной оценки риска инфекционных осложнений

ВЫВОДЫ

1. Проведенное впервые в РФ комплексное клинико-функциональное и иммунологическое обследование Т- и В-клеточного иммунитета методом изучения TREC и KREC у 200 новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца, госпитализированных в кардиохирургические отделения, имеет важное значение для оценки риска развития послеоперационных инфекционных осложнений.

2. Иммунологическая недостаточность (по скринингу TREC/ KREC) у детей с ВПС наблюдается достаточно часто (в 22,5% наблюдений) и всегда (100%) — при синдромальных формах ВПС (синдром Дауна, синдром Ди Джорджи, синдром Вильямса, фетальный алкогольный синдром), а также при множественных пороках развития.

3. Нарушение Т-клеточного иммунитета по уровню TREC у детей с ВПС встречается значимо чаще, чем нарушения В-клеточного иммунитета по уровню KREC (22,5% и 1% наблюдений соответственно).

4. Из 47 пациентов с пониженными уровнями TREC у 23,4% (n=11) детей выявлено значительное снижение уровня лимфоцитов, тогда как у 76,5% (n=36) количественное содержание лимфоцитов было в норме. Снижение TREC на фоне нормального уровня лимфоцитов подтверждает их функциональную недостаточность и необходимость проведения дополнительных исследований Т-клеточного иммунитета у детей с ВПС.

5. Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде (сепсис, пневмонии, трахеобронхиты, ринофарингиты, отиты, нагноение послеоперационной раны) наблюдались статистически значимо чаще у 47 (23,5%) детей со сниженными значениями TREC по сравнению с детьми с нормальными показателями TREC, соответственно в 36,2% (n=17) и 3,6% (n=5) наблюдений ($p < 0,001$).

6. Пациентам с выявленной иммунологической недостаточностью (n=47), но не имевшим послеоперационные инфекционные осложнения (n=30; 63,8%) были проведены более простые, менее инвазивные, менее длительные операции, однако при паллиативных и/или этапных кардиохирургических вмешательствах они представляют группу риска инфекционных осложнений последующих операций и интеркуррентных заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуем проводить иммунологический скрининг с определением ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени дополнительно к стандартным гематологическим и биохимическим анализам крови у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца.

2. Рекомендуем использовать разработанный нами протокол дооперационного скринингового иммунологического обследования с использованием показателей TREC/KREC в связи с установленной его значимостью в развитии послеоперационных инфекционных осложнений.

3. Рекомендуем сделать специальным объектом внимания педиатров детей с ВПС и выявленной иммунологической недостаточностью даже при отсутствии послеоперационных инфекционных осложнений после паллиативных и/или этапных кардиохирургических вмешательств, так как они представляют группу риска последующих операций и интеркуррентных заболеваний.

4. Данные иммунологического скрининга TREC/KREC могут быть использованы для прогнозирования и профилактики инфекционных осложнений кардиохирургии врожденных пороков сердца, обоснованно осуществлять подготовку к операциям на сердце и послеоперационное наблюдение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дегтярева Е.А., Продеус А.П., Ким А.И., Нефедова И.Е., Рогова Т.В., Туманян М.Р., **Мвела М.Б.** Иммунологический скрининг в прогнозировании осложнений детской кардиологии и кардиохирургии. SCIENCE4HEALTH «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 14-15 апреля 2021 г)

2. Дегтярева Е.А., Павлова Е.С., Луканина В.Ю., Кантемирова М.Г., Чаурели М.Р., Ковалев Д.В., Алшибая М.Д., **Мвела Б.М.** Сложности диагностики редких аномалий коронарных артерий в педиатрической практике: клиническое наблюдение атрезии устья левой коронарной артерии // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2022. – Т. 101. – № 4. – С. 190-194. [Scopus]

3. Подзолков В.П., Минаев А.В., Чаурели М.Р., Ковалев Д. В., Сергуладзе С.Ю., Голубев Е. П., Цокова А. О., Землянская И. В., Сабиров Б. Н., **Мвела Б. М.** Врожденные пороки сердца у пациентов старше 60 лет: структура и непосредственные результаты коррекции // **Креативная кардиология.** – 2022; – Т 16. – № 1. – С. 92–101. [Scopus]

4. Дегтярева Е.А., Продеус А.П., Ким А.И., Нефедова И.Е., Рогова Т.В., Туманян М.Р., **Мвела М.Б.** Иммунологический скрининг в прогнозировании осложнений детской кардиологии и кардиохирургии. XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (Москва, 9 декабря 2022 года)

5. Дегтярева Е.А., **Мвела М.Б.** The importance of new methods for diagnosing immunological insufficiency in children with congenital heart defects for predicting infectious complications of cardiac surgery XIV International science conference SCIENCE4HEALTH (Москва, 14-15 апреля 2023 года)

6. **Мвела Б.М.** Значение новых методов диагностики иммунологической недостаточности у детей с вис для прогнозирования инекционных осложнений кардиохирургии / Клинические и теоретические аспекты современной медицины - 2022: Сборник тезисов VII Всероссийской научной конференции. – Москва: РУДН, 2023. – С. 117-118

7. Дегтярева Е.А., Продеус А.П., **Мвела Б.М.**, Ким А.И., Нефедова И.Е., Рогова Т.В., Туманян М.Р., Овсянников Д.Ю. Новые методы дооперационной диагностики иммунологической недостаточности у детей с врожденными пороками сердца для прогнозирования и профилактики инфекционных осложнений кардиохирургии. Второй Всероссийский съезд детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца. – Издательство РАМН. – 2023. – С. 84-86

8. Дегтярева Е.А., **Мвела Б.М.**, Кудлай Д.А., Овсянников Д.Ю., Продеус А.П., Ким А.И. Значение иммунологического скрининга в прогнозировании инфекционных осложнений кардиохирургии. Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии. Вестник аллерголога-иммунолога для врачей: Сборник тезисов. – Москва, 2023. Июль-Август I 07-08. – С. 19-20

9. Дегтярева Е.А., **Мвела Б.М.**, Продеус А.П., Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Алексеева О.В., Кудлай Д.А., Ким А.И., Нефедова И.Е., Рогова Т.В., Туманян М.П., Корсунский И.А. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы) // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20. – № 5. – С. 507-514.

10. Minaev A.V., Gushchin D.K., Kovalev D.V., **Mwela B.M.** Hemostasis assessment in Fontan patients using the new thrombodynamics test // The Egyptian Heart Journal. – 2023. – Vol. 75. – № 1. – P. 39.

11. Minaev A.V, Podzolkov V.P., Danilov T., Chiaureli M.R., **Mwela B.M.**, Dontsova V. Improved Surgical Outcomes in Adults with Congenital Heart Disease and Decompensated Heart Failure: The Role of Perioperative Medical Optimization // **Am J Case Rep.** – 2023. – Т. 24. – № 1. – С -1-8. [**Scopus**]

12. Дегтярева Е.А., **Мвела Б.М.**, Кудлай Д.А., Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Продеус А.П., Ким А.И., Нефедова И.Е., Рогова Т.В., Туманян М.Р., Алексеева О.В., Корсунский И.А. Значение иммунологического скрининга в прогнозировании инфекционных осложнений кардиохирургии // Педиатрия. – Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103. – № 1. – С. 87-94. [**Scopus**]

13. Дегтярева Е.А., Павлова Е.С., Овсянников Д.Ю., **Мвела Б.М.**, Куфа М.А., Шейко С.Н., Вавилова Г.Н., Кондратьева Е.И. Оптимизация диагностики и терапии детей с врожденными пороками сердца и пневмонией: пятнадцатилетний опыт инфекционной клиники // Архив педиатрии и детской хирургии. – 2024. – Т. 2. – № 1. – С. 56-67.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВК – атриовентрикулярные коммуникации;
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
- ВПВ – верхняя полая вена;
- ВПр – врожденные пороки развития;
- ВПС – врожденный порок сердца;
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки;
- ДМПП – дефект межпредсердной перегородки;
- ИЭ – инфекционный эндокардит;
- КОА – коарктация аорты;
- КТ – компьютерная томография;
- МРТ – магнитно-резонансной томография;
- НПВ – нижняя полая вена;
- ОАП – открытый артериальный проток;
- ПИД – первичный иммунодефицит;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- РСВ – респираторно-синцитиальный вирус;
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;
- ТМА – транспозиция магистральных артерий;
- ТМС – транспозиция магистральных сосудов;
- ЭКГ – электрокардиография;
- Ig – иммуноглобулин;
- KREC – kappa deleting recombination excision circle, эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов В-клеточного рецептора;
- SCID – severe combined immunodeficiency, тяжелый комбинированный иммунодефицит;
- TREC – T-cell receptor excision circle, эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов Т-клеточного рецептора.