

Взаємозв'язок вмісту субпопуляційного складу лімфоцитів та параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця з позицій протективної дії імунної відповіді щодо розвитку стенозуючих ускладнень .

ЗМІСТ

Вступ	3
Матеріали і методи дослідження	10
Результати дослідження	11
Висновки	14
Література	15
Додаток: таблиці	22
Додаток: рисунок	29

ВСТУП

Актуальність теми.

Вроджені вади серця (ВВС) є однією з найбільш розповсюджених аномалій розвитку у дітей, становлячи 23,8 % від всіх вроджених аномалій в Україні, при постійному щорічному зростанні їх чисельності, при цьому щороку народжується в середньому до 5,5 тисяч дітей з ВВС [1]

Згідно визначення асоціації кардіологів України, клапанна хвороба серця (КХС) є поширеним захворюванням, що потребує оперативного втручання. При цьому відзначається, що сучасним трендом є превалювання таких уражень, як кальцінуючий аортальний стеноз (АС) та мітральна регургітація (МР). Відзначається також зростання кількості пацієнтів у яких оперативне втручання не призводить до корекції проявів захворювання. Наголошується на індивідуалізації підходу щодо вибору метода лікування у кожного конкретного пацієнта з урахуванням наявності супутньої кардіальної патології. Наприклад наявність двостулкового аортального клапану (ДАК) є відносним протипоказанням для проведення операції його транскатетерної імплантації [2].

У хворих на клапанний аортальний стеноз важкість перебігу хвороби зростає поступово протягом багатьох років. При цьому адаптація лівого шлуночка до обструктивних змін відбувається за рахунок потовщення задньої стінки, що дозволяє зберігати оптимальний розмір серцевих камер при розвитку концентричної гіпертрофії, що є адаптаційним механізмом, який дозволяє підтримувати функцію шлуночків. Систолічна функція лівого шлуночка залишається незмінною протягом багатьох років не дивлячись на підвищений градієнт тиску на аортальному клапані. У багатьох хворих ці компенсаторні механізми до кінця не реалізуються, що призводить до зниження систолічної функції як результат перевантаження тиском. Потовщення задньої стінки лівого

шлуночка призводить до зниження резерву коронарного кровотоку та виникнення проявів ішемії міокарду. У подальшому, при прогресуванні стенозу ці симптоми виникають у 35% пацієнтів, синкопальні стани у 15% , задишка та ознаки серцевої недостатності у 50% хворих. Підкреслюється, що після появи симптомів термін виживання складає не більше 2- 3 років[3-5]. Отже, розвиток аортального стенозу є результатом тривалих патологічних процесів, що перебігають у більш молодому віці, що визначає необхідність ранньої діагностики у дітей та підлітків при вроджених станах, таких як двохстулковий аортальний клапан (ДАК), асоційованих з цим ускладненням [6,7]....

ДАК є найчастішою вродженою вадою серця, що пов'язана з серйозними ускладненнями, такими як вальвулопатія та аортопатія, та виникає з частотою 13 на 1000 новонароджених. При цьому точних даних щодо захворюваності на ДАК немає. Це пояснюється тим що ця вада переважно діагностується як супутній стан у різних вікових групах хворих. За даними А.С. Шарикіна (2016), ДАК слід розцінювати як серйозну серцеву ваду, що може призводити до розвитку стенозу або недостатності клапана та супроводжується розширенням кореня аорти з порушенням гемодинаміки, гіпертрофією лівого шлуночка та загрозою розшарування аорти, а не як малу аномалію серця, що не впливає на кровообіг, як це вважалося раніше, що потребує диспансерного спостереження за хворими, починаючи з раннього віку. Ця вада є найчастішою серед всіх ВВС, та має популяційну частоту 1-2 %. При цьому підкреслюється, що доплерехокардіографічний діагноз так званого «функціонально двохстулкового» аортального клапану не відповідає дійсності, оскільки наявність гребеня на будь який стулці клапану не свідчить про їх спаяність, а є місцем ембріогенертичного закладення третьої стулки. Як наслідок, асиметричне розкриття стулки під час систоли призводить до порушень внутрішньосерцевої

гемодинаміки за рахунок зменшення площі отвору, еліпсоподібної а ні округлої за формою, як це має місце у фізіологічних умовах. та [8,9].

За даними S.Siu та C. Silverside у дитячому віці перебіг вади здебільше сприятливий, а клінічні прояви мають місце у 1 з 10 обстежених пацієнтів. Більшість ускладнень виникає у віці від 30 до 40 років у зв'язку з розвитком дисфункції лівого шлуночка та критичною дилатацією аорти [10]. Також підкреслюється, що у осіб молодого віку з ДАК має місце збільшений діаметр аорти, у деяких з них формується аневризма, а у дітей з ДАК дилатація висхідної аорти спостерігається у 74 % випадків[11].

За даними Niaz T, Poterucha JT, Johnson JN, Craviari C, Nienaber T, Palfreeman J та співавт., [12] не дивлячись на сприятливий та безсимптомний перебіг ДАК у дітей важкість аортальної регургітації поступово зростає при збільшенні віку хворих. При цьому діти, що мають ДАК у дорослому віці, порівняно з іншими хворими на ВВС, мають відносно вищу частоту раптової серцевої смерті[13]. За даними A. Tripathi, Y. Wang, J. Jerell, отриманими за результатами 15 річного спостереження за 14,5 тис. дітей з ВВС, ДАК був виявлений у 2% цих хворих з домінуванням Афро- Американської над не Афро- Американською у відношенні 3,5:1 і чоловічої статі у відношенні 1,6:1. Найбільш частими супутніми станами у зазначеної категорії хворих дітей були аортальний стеноз (28%), ДМШП (20,6%) та коарктація аорти (20,6%). З включених до обстеження 378 пацієнтів з ДАК, 10,3 % перенесли оперативне втручання з приводу заміни клапана, у більшості цих хворих був діагностований аортальний стеноз. Більшість хворих з ізольованим ДАК, що не мали аортального стенозу не потребували хірургічного втручання[14,15].

За даними S. Onan, A. Baykan, S.Sezer, E. Mavili та співавт., при вивченні доплерехокардіографічних параметрів та біохімічних маркерів атеросклеротичного кардіоаскулярного ризику у 41 дитини з ізольованим

ДАК у віці від 5 до 15 років та у 25 дітей, що мали тристулковий клапан аорти було встановлено відсутність достовірних розбіжностей у товщині аортальної інтими, рівнях матриксної металопротеїнази-9, та інгібітору металопротеїнази-1 а також інших біохімічних маркерів атеросклеротичного кардіоваскулярного ризику, а також встановлене порушення функції лівого шлуночка при достовірному збільшенні індексу T_{ei} та діаметру аорти, та кореляція між недостатністю мітрального клапану у цих хворих та діаметром аорти[16]. При дослідженні 89 пацієнтів дитячого віку з ДАК що відвідували 2 крупних педіатричних центри з 2007 по 2014 рік, у 39 з них був встановлений одностулковий варіант аномалії, у 41 так званий «функціонально двохстулковий» та у 9 справжній двохстулковий аортальний клапан. Одностулковий клапан мав достовірно меншу площу отвору та більшу довжину спаяності стулки порівняно із іншими двома групами хворих. У 14 з 16 пацієнтів, у яких мала місце аортальна недостатність спостерігалась розшарування стулок, а взагалі аортальна недостатність була встановлена у 33 % хворих на ДАК дітей, при цьому пре клапанний та пост клапанний градієнт тиску не мав суттєвих розбіжностей між досліджуваними групами. При цьому аортальна недостатність була асоційована з більшою площею отвору патологічно сформованого клапану, а знижений отвір із порушенням систолічної функції лівого шлуночка незалежно від віку та градієнту тиску на клапані [17,18].

За даними . Malčić I, Grgat J, Kniewald H, Šarić D, Dilber D, Bartoniček D. [19], ДАК у дітей пов'язаний з суттєвими патологічними змінами гемодинаміки. Авторами на підставі 11- річного ретроспективного дослідження 229 пацієнтів дитячого віку з ДАК було встановлено, що найпоширенішим асоційованим з цією вадою станом була коарктація аорти виявлена у 32,6% хворих, 62,4 % пацієнтів мали гемодинамічні порушення на аортальному клапані у вигляді аортального стенозу, чи аортальної недостатності. У 30 % хворих дітей мале місце

поєднання аортального стенозу та аортальної недостатності, у той час, як у 14,7% мав місце ізольований аортальний стеноз та дилатація висхідної аорти. При наявності анатомічних дефектів клапанів кількість хірургічних втручань у дітей з ДАК закономірно зростала при збільшенні віку хворих, що спостерігалось у 33,2% дітей, у яких був встановлений аортальний стеноз, аортальна недостатність, чи розширення висхідної аорти. Серед цих втручань резекція коарктації аорти була проведена у 24,5% хворих, балонна вальвулопластика клапану у 12,3 %, комісуротомія у 8,3 %, балонна дилатація коарктації аорти у 6,5%, резекція субаортальної мембрани у 4,8 %, операція Росса у 3,5%, резекція коарктації аорти з її реконструкцією у 3,5 %, вальвулопластика у 2,6 %, аортопластика висхідної аорти у 2,2%, протезування клапана у 0,9%. На підставі отриманих даних авторами зроблений висновок про доцільність використання таких термінів, як клапанна аортопатія та синдром двохстулкового аортального клапану і включення їх до епідеміологічних досліджень при ВВС. У іншому дослідженні [20] з використанням доплерехокардіографії, при 10 річному спостереженні у 26 пацієнтів з сімейними випадками ДАК (22 чоловічої статі та 4 жіночої) у 22 з яких мав місце ізольований ДАК, а у 6 коарктація аорти, з середнім віком при першому дослідженні $7,4 \pm 5,5$ років та останньому $13,8 \pm 6,2$ роки . При цьому у 19 з 26 хворих виявлені аномальні розміри висхідної частини аорти, чи її дилатація, на підставі чого обґрунтована необхідність розширення існуючих рекомендацій щодо тактики при захворюваннях аорти на дитячу популяцію. Підкреслюється також, що морфологічні зміни аортального клапану та аортальної стінки виникають значно раніше у дорослому віці у дітей, що мають ДАК, порівняно з тими, що мають тристулковий клапан .

За даними С. Pees , I. Michel-Behnke [21], при зіставленні морфології ДАК з еластичністю прилеглої частини аорти у 48 дітей з даною аномалією було встановлено зниження індекса еластичності, при

цьому товщина стінки була достовірно вищою при ДАК, а індекс розтяжності відповідно меншим.

За даними I. Rodrigues , AF Agapito , L de Sousa, JA Oliveira та співавт. [22] при ретроспективному спостереженні за 227 хворими з ДАК у дорослому віці, у 29% з них розвинулась важка дисфункція клапану та у 12,3% діаметр висхідної аорти перевищував 45 мм. Принаймні 1 серцево-судинна подія мала місце у 38,8% цих пацієнтів, 33% хворих підлягали хірургічним втручанням. Незалежними предикторами серцево-судинних подій у цих хворих були середня та важка дисфункція аортального клапану, а також кальцифікація стулок. Також підкреслюється, що виявлені останніми роками 2 основні фенотипа ДАК по різному можуть впливати на розвиток залежної від них аортопатії. Стеноз ДАК є переважно вторинним та виникає за рахунок порушення трансклапанного кровотоку та має сприятливий прогноз щодо віддалених наслідків при проведенні операції протезування клапану. У той час як інший фенотип є пов'язаним з аортальною недостатністю, має генетичне походження й високий ризик виникнення аортальних ускладнень незалежно від важкості ураження клапану[23-26]. За даними R. Merckx, A.L. Duijnhouwer, E. Vink, J. W. Roos-Hesselink та співавт. при обстеженні 234 дітей з ДАК віком до 18 років в них не було виявлено розриву, розшарування висхідної аорти та будь яких показань до превентивного хірургічного втручання. При цьому з віком спостерігалось поступове збільшення діаметру висхідної аорти, але патологія аорти не розвивалася у дитячому віці. Хірургічні втручання на клапані проводилися у невеликій кількості хворих раннього віку при вродженому аортальному стенозі. У зв'язку з цим авторами рекомендовано проведення динамічного ехокардіографічного дослідження кожні 5-10 років. Однак, також було встановлено, що діаметр висхідної аорти у хворих на ДАК дітей достовірно перевищував вікові показники її росту.

Не було також встановлено асоціації між діаметром висхідної аорти та ураженням клапана чи його дисфункцією [27,28].

У той же час, останніми дослідженнями доведено, що клітини імунної системи, зокрема CD25+ лімфоцити, грають суттєву роль у протективній дії щодо розвитку аортального стенозу та міокардіального фіброзу а також міокардіальної гіпертрофії, що визначає прогностичне значення визначення цих компонентів імунної відповіді при ДАК [29-31]. Слід також відзначити, активація імунної відповіді відбувається при участі генів факторів транскрипції, що належать до сімейства нуклеарного фактору активованих T-клітин (NFATC), плейотропна дія яких полягає також у формуванні клапанного апарату серця у ембріогенезі, а мутації та поліморфізми цих генів грають ключову роль у розвитку аномалій клапнів, у тому числі й при ДАК [31-32]. .

Виходячи з вищенаведеного, визначення вмісту субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ДАК дітей у якості предикативних маркерів подальшого розвитку клапанного стенозу аорти у зазначеної категорії хворих дітей видається актуальним.

Мета дослідження: Визначення вмісту субпопуляційного складу лімфоцитів у дітей з ДАК та зіставлення отриманих даних з наявними змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки та морфофункціональними характеристиками міокарду.

Завдання дослідження:

1. Вивчити стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у дітей з ДАК.
2. Дослідити вміст субпопуляційного складу лімфоцитів у дітей з ДАК.
3. Визначити кореляційні взаємозв'язки між вмістом субпопуляційного складу серця та наявними показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки отриманими за даними доплерехокардіографії у дітей з ДАК.

Об'єкт дослідження: Діти основної групи віком від 7 до 15 років , у яких за даними доплерехокардіографічного дослідження встановлений діагноз ДАК, та не встановлено ознак серцевої недостатності. Діти контрольної групи віком від 7 до 14 років, у яких за даними проведеного доплерехокардіографічного дослідження не було встановлено серцевих аномалій.

Предмет дослідження: внутрішньосерцева гемодинаміка, морфофункціональний стан міокарду та субпопуляційний склад лімфоцитів у дітей з ДАК.

Матеріали та методи дослідження : Дослідження проведено у 2 групах дітей. До першої групи увійшло 20 дітей, у яких за даними доплерехографічного дослідження з визначенням стандартних параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки було встановлено діагноз ДАК. Вік дітей склав від 7 до 15 років. Контрольну групу склали 30 здорових дітей, що суттєво не відрізнялись за віком, статтю і масою тіла із хворими на ДАК . Доплерографічне дослідження серця проводилося за допомогою сканера “Medison – 8000” датчиком 2,5 МГц з визначенням стандартних ехокардіоскопічних параметрів, а також розрахунком маси міокарду лівого шлуночка за формулою Devereux R.V. – $1,04[(КДР+МШП+ЗСЛШ)^3 - КДР^3] - 13,6$ [33], де КДР- кінцевий діастолічний розмір, МШП –товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу (мм), ЗЛШ –товщина задньої стінки лівого шлуночка (мм) та індексу маси міокарду за формулою P.Gosse [34] – $M/H^{2,7}$, де М – маса міокарда лівого шлуночку, (г), Н – зріст (м). Усім хворим проводилося імунологічне дослідження першого рівня з визначенням показників субпопуляційного складу лімфоцитів за допомогою метода моноклональних антитіл а також пказників вродженого імунітету Статистична обробка даних проводилася за допомогою статистичного пакету Statistica 6.0 з викоритсанням критерію Стьюдента та множинної регресії з розрахунком коефіцієнта регресії beta.

Результати дослідження:

При проведенні порівняльного аналізу основних анатомічних характеристик та параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки у 2 групах дітей що не мали ознак серцевої недостатності з двостулковим аортальним клапаном серця (ДАК), були отримані суттєві відмінності у порівняно із дітьми контрольної групи. Ці дані наведені у таблиці 1. Як можна побачити з таблиці 1, у дітей з ДАК спостерігалися порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки, що характеризувалися значним підвищенням швидкості кровотоку на аортальному клапані ($6,90 \text{ м/с} \pm 3,67 \text{ м/с}$ проти $0,97 \text{ м/с} \pm 0,05 \text{ м/с}$ відповідно; $p < 0,05$) та градієнту тиску ($17,56 \pm 3,89$ та $3,38 \pm 0,33$ відповідно; $p < 0,05$), що відповідало анатомічним особливостям цієї вади. Було встановлено також збільшення маси міокарду лівого шлуночка ($146,51 \text{ г} \pm 30,4 \text{ г}$ та $80,13 \text{ г} \pm 12,01 \text{ г}$ в контрольній групі; $p < 0,05$) і індексу маси міокарду лівого шлуночка ($61,37 \text{ г/м}^2 \pm 17,51 \text{ г/м}^2$ та $27,97 \text{ г/м}^2 \pm 4,46 \text{ г/м}^2$ відповідно; $p < 0,05$). У той же час, у д ІММЛШ також був збільшеним склавши $104,25 \text{ г/м}^{2,7} \pm 33,10 \text{ г/м}^{2,7}$ та $42,66 \text{ г/м}^{2,7} \pm 17,13 \text{ г/м}^{2,7}$ відповідно ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що достовірних відмінностей у розмірі інших серцевих камер і параметрів гемодинаміки у дітей з ДАК та у контрольній групі не було встановлено.

При аналізі результатів вмісту субпопуляційного складу лімфоцитів було встановлено, що у дітей з групи ДАК відносна кількість вмісту cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів була достовірно нижчою порівняно із дітьми контрольної групи ($25,47 \pm 1,18 \%$ та $39,26 \pm 6,41\%$ відповідно, $p < 0,05$). Слід також зазначити, що абсолютна кількість cd25+ лімфоцитів у дітей з групи ДАК була також достовірно нижчою як порівняно з контрольною групою ($0,54 \pm 0,03$ та $0,70 \pm 0,05$ відповідно, $p < 0,05$) Серед інших показників імунітету, визначених у зазначених 2 групах пацієнтів, спостерігалась також тенденція до вищих значень спонтанного НСТ тесту у дітей групи

ДАК, порівняно з контрольною групою ($23,84 \pm 1,82$ % та $18,94 \pm 1,77$ % відповідно, $p=0,07$)

З урахуванням наявності функціональних регуляційних зв'язків між активністю IL-2 та протеїнів групи NFATC, які, у свою чергу, впливають на зміни геометрії та гіпертрофічні реакції у міокарді, був проведений кореляційний аналіз між вмістом cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів, основними доплерехокардіографічними параметрами та показниками вродженого імунітету у дітей з ДАК та з групи контролю. Ці дані наведені у таблиці 3 та на рисунку 1. Як можна побачити з таблиці 3 та рисунку 1, у дітей з ДАК відносний вміст cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів (cd25+ , (%)) мав значущу сильну позитивну кореляцію з фракцією викиду лівого шлуночка ($R=0,73$), середньої сили з швидкістю кровотоку на клапані аорти та трикуспідальному клапані ($R=0,48$ та $R=0,59$, відповідно), а також 4 від'ємні кореляції: середньої сили з кінцевим діастолічним розміром та об'ємом лівого шлуночка ($R=-0,64$ та $R=-0,60$ відповідно), негативні кореляції, сильна з кінцевим систолічним розміром та середньої сили з кінцевим систолічним об'ємом лівого шлуночка ($R=-0,75$ та $R=-0,69$, відповідно). У той же час, абсолютний вміст зазначеної фракції лімфоцитів (cd25+ (абс.)), мав 2 від'ємні кореляції: сильну з діаметром аорти та середньої сили з індексом закінченості фагоцитозу ($R=-0,72$ та $R=-0,56$, відповідно).

. У той же час, у контрольній групі не було отримано жодних значущих кореляцій між зазначеними доплерехокардіографічними параметрами та вмістом cd25+ (%) при наявності 3 значущих від'ємних кореляцій середньої сили з ударним об'ємом лівого шлуночка ($R=-0,46$), градієнтом тиску на мітральному клапані ($R=-0,60$) та фагоцитарним числом ($R=-0,41$).

Виходячи з великої кількості різноспрямованих взаємозв'язків між вмістом

cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів з основними доплерехокардіографічними параметрами та показниками вродженого імунітету за допомогою метода множинної регресії були визначені найбільш значущі внески даних доплерографічних показників у абсолютний та відносний вміст cd25+ у вищезазначених 2 групах пацієнтів. Ці дані наведені у таблицях 4- - 6. Як свідчить таблиця .4, у дітей з групи ДАК найбільший статистичний внесок відносної кількості вмісту cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів спостерігався у швидкість кровотоку на трикуспідальному клапані ($\beta = 0,58$, $p = 0,03$), у той же час абсолютна кількість cd25+ (табл. 6.3.4) мала найбільший внесок у діаметр аорти ($\beta = -78,12$, $p = 0,01$).

Слід також зазначити, що у дітей з групи контролю, за даними таблиць .5 та 6. статистично значущих внесків абсолютної кількості cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів у корелюючи з цим показником еходопплерографічні параметри отримано не було. Отже, у дітей, що мали ДАК порівняно із контрольною групою, мале місце достовірне зниження відносної та абсолютної кількості cd25 + інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів при позитивній взаємозалежності зазначеного показника з швидкістю кровотоку на аортальному клапані й фракцією викиду лівого шлуночка, а також негативній залежності з кінцевими діастолічними й систолічними розмірами та об'ємами лівого шлуночка, при цьому найбільший негативний вплив мав абсолютний вміст cd25+ лімфоцитів на діаметр аорти, що також співпадало з направленістю відповідних достовірних кореляцій.

Таким чином, у дітей з ДАК, що на момент встановлення діагнозу не мають ознак серцевої недостатності та клінічних проявів захворювання має місце збільшення градієнту тиску та швидкості кровотоку на аортальному клапані, збільшення маси міокарда індексу маси міокарда та помірна гіпертрофія міокарду лівого шлуночка, а при

визначенні субпопуляційного складу лімфоцитів спостерігається зниження відносної та абсолютної кількості cd25 + інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів, при суттєвих позитивних взаємозв'язках їх відносної кількості із швидкістю кровотоку на аортальному клапані та відповідно негативних зв'язках відносної кількості діаметром аорти. Виявлені особливості імунного статусу у хворих на ДАК, можуть бути пов'язані з наявністю в них поліморфізмів та мутацій у генах сімейства NFATC та сприяють зниженню протективної дії щодо розвитку подальших ускладнень у вигляді аортального стенозу, що, у свою чергу дозволяє встановлювати групу підвищеного ризику розвитку цих ускладнень.

Висновки:

1. У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця має місце збільшення градієнту тиску та швидкості кровотоку на аортальному клапані та розвивається помірна гіпертрофія лівого шлуночка
2. У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця має місце зниження відносної та абсолютної кількості cd25 + інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів
3. У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця виявлено суттєві позитивні взаємозв'язки відносної кількості cd25 + інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів з швидкістю кровотоку на аортальному клапані та негативні їх абсолютної кількості з діаметром аорти, що знижує протективну дію імунної системи при розвитку стенозу клапану та розширенню діаметру аорти.

Література:

1. Волосовець О.П. Стан надання медичної допомоги дітям з кардіоревматологічною патологією. Здоров'є ребенка. - №5 (65)- 2015, с.125-135.
2. Книшов Г.В. , Ватутін Н.Ф., Воронков Л.Г., Ілляш М.Г., Рябенко Д.В., Целуйко В.Й, Чернюк С.В. Діагностика та лікування клапанних вад серця. Рекомендації Асоціації кардіологів України. Український ревматологічний журнал- №3,49-2012, 27-39.
3. Maganti K., Rigolin VH., Sarano ME, Bonow RO. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2010 May; 5(5): 483–500.
4. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). Circulation. 2008;118:e523-e661
5. Rahimtoola SH. Aortic valve disease. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P, editors. , eds. *Hurst's The Heart* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008:1697-1730;118:e523-e661
6. Arnold CT, Ng, Wang WYS, Delgado V, Bax Jeroen J. Bicuspid Aortic Valve Disease: New Insights. Structural Heart; 2017, 1:1-2, 9-17.
7. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). Circulation. 2014;129:2691–2704.
8. Шарыкин А.С. Двустворчатый аортальный клапан у детей: малая аномалия или серьезный порок сердца? Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 3: 99–102.

9. Warren AE, Boyd ML, O'Connell C, Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart* 2006; 92: 1496–500.
10. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2789–800
11. Warren AE, Boyd ML, O'Connell C, Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart* 2006; 92: 1496–500.
12. Ruzmetov M, Shah JJ, Fortuna RS, Welke KF. The association between aortic valve leaflet morphology and patterns of aortic dilation in patients with bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 2015;99:2101-7
13. Niaz T, Poterucha JT, Johnson JN, Craviari C, Nienaber T, Palfreeman J, et al. Incidence, morphology, and progression of bicuspid aortic valve in pediatric and young adult subjects with coexisting congenital heart defects. *Congenit Heart Dis.* 2017;12:261-9.
14. Niaz T, Poterucha JT, Johnson JN, Craviari C, Nienaber T, Palfreeman J, et al. Incidence, morphology, and progression of bicuspid aortic valve in pediatric and young adult subjects with coexisting congenital heart defects. *Congenit Heart Dis.* 2017;12:261-9.
15. Tripathi A, Wang Y, Jerell JM . Population-based treated prevalence, risk factors, and outcomes of bicuspid aortic valve in a pediatric Medicaid cohort. *Annals of Pediatric Cardiology.* Volume 11, Issue 2 , May-August, 2018; 119-124.
16. Onan SH, Baykan A, Sezer S, Narin F, Mavili E, Baykan Z, Uzum K, Narin N. Evaluation of cardiovascular changes in children with BAVS. *Pediatr Cardiol.*, *Pediatr Cardiol.* 2016 Mar 20;37(3):472-81. Epub 2015 Nov 20.
17. C.Petit , K. Gao , B. Goldstein , S Lang , S Gillespie et al. Relation of aortic valve morphologic characteristics to aortic valve insufficiency and

residual stenosis in children with congenital aortic stenosis undergoing balloon valvuloplasty. *Am J Cardiol.* 2016 Mar 15;117(6):972-9.

18. Gao K, Sachdeva R, Goldstein BH, Lang S, Petit CJ. Aortic valve morphology correlates with left ventricular systolic function and outcome in children with congenital aortic stenosis prior to balloon aortic valvuloplasty. *J Invasive Cardiol.* 2016 Sep;28(9):381-8.

19. Malčić I, Grgat J, Kniewald H, Šarić D, Dilber D, Bartoniček D. Bicuspid aortic valve and left ventricular outflow tract defects in children - syndrome of bicuspid aortopathy? *Lijec Vjesn.* 2015 Sep-Oct;137(9-10):267-75.

20. Nadorlik H, Bowman JL, Fitzgerald-Butt S, Mah ML, McBride KL, Kovalchin JP, Garg V. Abnormal Longitudinal Growth of the Aorta in Children with Familial Bicuspid Aortic Valve. *Pediatr Cardiol.* 2017, Dec;38(8):1709-1715.

21. Pees C, Michel-Behnke I. Morphology of the bicuspid aortic valve and elasticity of the adjacent aorta in children *Am J Cardiol.* 2012 Nov 1;110(9):1354-60

22. Rodrigues I, Agapito AF, de Sousa L, Oliveira JA, Branco LM, Galrinho A, Abreu J, Timóteo AT, Rosa SA, Ferreira RC. Bicuspid aortic valve outcomes. *Cardiol Young.* 2017 Apr; 27(3):518-529.

23. Girdauskas E, Borger MA. Bicuspid aortic valve and associated aortopathy: an update. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Winter;25(4):310-6.

24. DG Guzzardi; Verma S;. FedakPWM Bicuspid aortic valve aortopathy: mechanistic and clinical insights from recent studies. *Current Opinion in Cardiology.* 32(2):111–116, MAR 2017

25. Guzzardi DG, Barker AJ, Van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, Mewhort HEM, Svystonyuk DA, Kang S, Verma S, Collins J, Carr J, Bonow RO, Markl M, Thomas JD, Mccarthy PM, Fedak PWM.

Valve-related hemodynamics mediate human bicuspid aortopathy: insights from wall shear stress mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:892–900.

26. Atkins SK, Cao K, Rajamannan NM, Sucosky P. Bicuspid aortic valve hemodynamics induces abnormal medial remodeling in the convexity of porcine ascending aortas. *Biomech Model Mechanobiol*. 2014;13:1209–25.

27. Merckx R., . Duijnhouwer AL, Vink E , Roos-Hesselink JW, Schokking M. Aortic diameter growth in children with a bicuspid aortic valve. *The American Journal of Cardiology*, July 1, 2017, Volume 120, Issue 1, Pages 131–136

28. Frieler RA., . Mortensen RM, Immune Cell and Other Non-Cardiomyocyte Regulation of Cardiac Hypertrophy and Remodeling *Circulation*. 2015 Mar 17; 131(11): 1019–1030.

29. Tang TT, Ding YJ, Liao YH, Yu X, Xiao H, Xie JJ, Yuan J, Zhou ZH, Liao MY, Yao R, Cheng Y, Cheng X. Defective circulating cd4cd25+foxp3+cd127(low) regulatory t-cells in patients with chronic heart failure. *Cell Physiol Biochem*. 2010;25:451–458.

30. Kanellakis P, Dinh TN, Agrotis A, Bobik A. Cd4(+)-cd25(+)-foxp3(+) regulatory t cells suppress cardiac fibrosis in the hypertensive heart. *J Hypertens*. 2011;29:1820–1828.

31. Bingruo Wu, Baldwin HS, Zhou B. Nfatc1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium. *Trends in Cardiovascular Medicine*. Volume 23, Issue 8, Pages 294–300, November 2013.

32. Serfling E, Avots A, Klein-Hessling S, Rudolf R, Vaeth M., Berberich-Siebelt F. NFATc1/αA: The other Face of NFAT Factors in Lymphocytes. *Cell Communication and Signaling*. 2012; 10(1):16.

33. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings *Am. J. Cardiol*. 1986 Vol.57, №6. P.450–458.

34. Gosse P., Jullien V., Jarnier P., Lemetayer P., Clementy J. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the

hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? J. Hum. Hypertens. 1999 Vol.13. P.505–509.

Анотація:

Актуальність роботи: Двостулковий аортальний клапан (ДАК) є найчастішою вродженою аномалією серця у дітей, що при малосимптомному перебігу у педіатричному віці призводить до розвитку важких ускладнень у подальшому житті, у тому числі до стенозу аортального клапану та розшарування аорти. У той же час, у літературі існують відомості про значну протективну роль імунної відповіді щодо стенозу аорти та фіброзу міокарду у зв'язку з чим на гемодинамічні та морфологічні особливості у зазначеній категорії хворих можуть також впливати зміни субпопуляційного складу лімфоцитів, що, у свою чергу, регулюється генами сімейства нуклеарного фактору активованих Т-клітин (NFATC), які також приймають участь у ембріогенетичному формуванні серцевих клапанів, мутації та поліморфізми яких описані при ДАК.

Мета роботи: Визначення вмісту субпопуляційного складу лімфоцитів у дітей з ДАК та зіставлення отриманих даних з наявними змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки та морфофункціональними характеристиками міокарду.

Завдання дослідження: Вивчити стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у дітей з ДАК та дослідити в них вміст субпопуляційного складу лімфоцитів. Визначити кореляційні взаємозв'язки між вмістом субпопуляційного складу серця та наявними показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки отриманими за даними доплерехокардіографії у зазначеній категорії хворих дітей

Методика дослідження: У 20 дітей з ДАК та у 30 дітей контрольної групи проведено доплерехокардіографічне дослідження та визначення субпопуляційного складу лімфоцитів. За допомогою статистичних методів кореляційного аналізу та множинної регресії встановлені значущі взаємозв'язки та внески окремих субпопуляцій лімфоцитів у

зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів на ДАК у порівнянні з групою контролю.

Результати дослідження: При ультразвуковому доплерехокардіографічному дослідженні у дітей на ДАК було встановлено наявність підвищеного градієнту тиску та швидкості кровотоку на аортальному клапані. Встановлене достовірне зниження відносної та абсолютної кількості cd25 + інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів у дітей з групи ДАК. Виявлен суттєвий позитивний зв'язок їх відносної кількості з швидкістю кровотоку на клапані та суттєвий негативний зв'язок їх абсолютної кількості з діаметром аорти. Зроблений висновок про можливу роль встановлених змін субпопуляційного складу лімфоцитів у розвитку стенозуючих ускладнень у дітей з ДАК.

Додатки:

Таблиця.1.

Морфологічно-функціональні показники еходоплерографії (М ± m)
у дітей з ДАКі в контрольній групі.

Параметри гемодинаміки	Діти з ДАК (n=47).	Контроль (n=44)
ЛА (діаметр легеневої артерії), мм	19,35 ± 0,49	19,25± 0,42
Ао (діаметр аорти),мм	19,36 ± 3,06	19,25± 0,46
Подовжений розмір лівого передсердя, мм	25,82 ± 1,11	22,91± 0,94
Поперечний розмір лівого передсердя, мм	24,72± 0,74	22,94± 0,83
Подовжений розмір правого передсердя, мм	25,89 ± 1,11	23,68± 1,03
Поперечний розмір правого передсердя, мм	25,00 ± 0,78	23,18± 0,85
Подовжений розмір правого шлуночку, мм.	44,7± 1,31	43,24± 1,46
Поперечний розмір правого шлуночку, мм	22,43± 0,54	21,94± 0,57
ЛШ КДР (кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночку), мм	41,42± 1,37	40,61± 1,11
ЛШ КСР (кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка), мм	25,39± 1,06	26,25± 0,93
ЛШ КДО (кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка), мл	81,9± 6,64	75,57± 5,43
ЛШ КСО (кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка), мл	26,06± 2,86	26,33± 2,35
ЛШ УО (ударний об'єм лівого шлуночка), мл	56,41± 4,32	50,78± 3,19
ЛШ ФВ (фракція викиду лівого шлуночка), %	69,57± 1,26	66,71± 1,05
МШП (товщина міжшлуночкової перетинки), мм	8,35± 0,40*	7,24± 0,28
ЗСЛШ (товщина задньої стінки лівого шлуночка), мм	8,37± 0,41*	7,21± 0,26
МК шв.(пікова швидкість кровотоку на мітральному клапані),м/с	0,91± 0,04	0,89± 0,05
МК гр.. (піковий градієнт тиску на мітральному клапані), мм.рт.ст.	7,87± 3,86	5,39± 3,55 (1,09 ; 2,14)
Ао к. шв.(пікова швидкість кровотоку на аортальному клапані), м/с	6,90± 3,67*	0,97± 0,05
Ао к. гр.(піковий градієнт тиску на аортальному клапані), мм.рт.ст.	17,56± 3,89*	3,38± 0,33
Тк к. шв.(пікова швидкість кровотоку на трикуспідальному клапані), м/с	0,64± 0,02	0,78± 0,16
Тк к. гр. (піковий градієнт тиску на трикуспідальному клапані), мм.рт.ст.	4,49± 2,81	4,75± 3,57
Кл ЛА шв. (пікова швидкість кровотоку на клапані легеневої артерії), м/с	6,24± 3,69	4,52± 3,57
Кл ЛА. гр. (піковий градієнт тиску на клапані легеневої артерії), мм.рт.ст.	8,82± 3,60	10,77± 4,85
ММЛШ (маса міокарду лівого шлуночка), г	146,51±30,4*	80,13±12,01
ІММЛШ (індекс маси міокарда лівого шлуночка), г/м ²	61,37±17,51*	27,97± 4,46
ВТС (відносна товщина задньої стінки	0,49±0,04*	0,35±0,01

лівого шлуночка) мм,		
----------------------	--	--

Примітки: * - $p < 0,05$ між групою ДАК та контролем

Таблиця 2.

Показники імунітету ($M \pm m$) у дітей з ДАК та групи контролю

Показники імунітету	ДАК (n=20)	Контроль (n=30)
лімфоцити (%).	40,8 ± 1,91	42,06 ± 2,34
лімфоцити.(абс.)	2,28 ± 0,1	2,62 ± 0,16
cd3+ (%).	65,95 ± 0,73	65,34 ± 0,85
cd3+ (абс.)	1,49 ± 0,06	1,72 ± 0,10
cd4+ (%).	36,90 ± 0,84	39,34 ± 3,19
cd4+ (абс.)	0,84 ± 0,05 (0,65;0,97)	0,97 ± 0,07 (1,28;1,92)
cd8+ (%).	29,45 ± 0,67	28,47 ± 0,57
cd8+ (абс.)	0,67 ± 0,03	0,85 ± 0,08
cd4+ / cd8+	1,25 ± 0,02	1,23 ± 0,02
cd19+ (%).	26,50 ± 0,97	26,28 ± 0,50
cd19+(абс.)	0,61 ± 0,04	1,50 ± 0,81
cd16+ (%).	22,95 ± 0,99	24,15 ± 1,12
cd16+(абс.)	0,53 ± 0,03	1,42 ± 0,78
cd25+ (%).	25,47 ± 1,18*	39,26 ± 6,41
cd25+(абс.)	0,54 ± 0,03*	0,70 ± 0,05
cd95+ (%).	30,50 ± 1,41	28,23 ± 0,82
cd95+(абс.)	0,67 ± 0,06	0,71 ± 0,06
титр комплемента	7,2 ± 0,22	7,33 ± 0,16
титр антитіл	10,51 ± 1,78	11,21 ± 2,03
IgG (г/л)	8,30 ± 0,31	11,92 ± 2,90
IgA (г/л)	1,14 ± 0,10	1,31 ± 0,10
IgM (г/л)	1,18 ± 0,13	1,29 ± 0,11
Фагоцитарний індекс(ФІ)	68,05 ± 1,70	63,86 ± 3,91
Фагоцитарне число(ФЧ)	5,21 ± 0,18	6,0 ± 0,84
Індекс завершеності фагоцитозуІЗФ	1,13 ± 0,03	1,16 ± 0,02
НСТ тест спонтанний (%).	23,84 ± 1,82	18,94 ± 1,77
Індекс НСТ тесту спонтанного.	0,47 ± 0,04	0,47 ± 0,05

Примітка:* - $p < 0,05$ між групою ДАК та групою контролю,

Таблиця.3

Коефіцієнти кореляції (R) отримані між відносним (%) та абсолютним (абс.) вмістом cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів, основними доплерехокардіографічними параметрами й показниками вродженого імунітету у дітей з ДАК та у контрольній групі.

Допплерехокардіографічні показники	ДАК		КОНТРОЛЬ	
	%	абс.	%	абс.
ЛА (діаметр легеневої артерії), мм	0,01	0,09	-0,19	-0,21
Ао (діаметр аорти),мм	-0,35	-0,72*	-0,14	-0,29
Подовжений розмір лівого передсердя, мм	-0,27	0,28	-0,21	-0,29
Поперечний розмір лівого передсердя, мм	0,11	0,01	-0,02	-0,39
Подовжений розмір правого передсердя, мм	-0,25	0,24	-0,15	-0,32
Поперечний розмір правого передсердя, мм	-0,33	0,16	-0,19	-0,37
Подовжений розмір правого шлуночку, мм.	-0,21	-0,45	-0,31	-0,19
Поперечний розмір правого шлуночку, мм	-0,07	-0,43	-0,34	-0,21
ЛШ КДР (кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночку), мм	-0,64*	-0,34	-0,38	-0,21
ЛШ КСР (кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка), мм	-0,75*	-0,37	-0,08	-0,35
ЛШ КДО (кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка), мл	-0,60*	-0,51	-0,11	-0,19
ЛШ КСО (кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка), мм	-0,69*	-0,38	-0,02	-0,33
ЛШ УО (ударний об'єм лівого шлуночка), мл	-0,42	-0,45	-0,30	-0,46*
ЛШ ФВ (фракція викиду лівого шлуночка), %	0,73*	0,34	-0,29	-0,18
МШП (товщина міжшлуночкової перетинки), мм	0,16	0,16	0,27	-0,18
ЗСЛШ (товщина задньої стінки лівого шлуночка), мм	0,17	0,14	0,31	-0,21
МК шв.(швидкість кровотоку на мітральному клапані),м/с	0,35	0,33	-0,08	-0,31
МК гр. (градієнт тиску на мітральному клапані), мм.рт.ст.	0,42	0,16	0,17	-0,60*
Ао к. шв. (швидкість кровотоку на аортальному клапані), м/с	0,48*	0,38	-0,51	0,21

Продовження таблиці 3

Ао к. гр. (градієнт тиску на аортальному клапані), мм.рт.ст.	0,24	0,14	-0,40	-0,15
Тк к. шв.(швидкість кровотоку на трикуспідальному клапані), м/с	0,59*	0,29	-0,37	0,26
Тк к. гр. (градієнт тиску на трикуспідальному клапані), мм.рт.ст.	0,44	0,30	0,26	0,48
Кл ЛА шв..(швидкість кровотоку на клапані легеневої артерії), м/с	0,45	0,20	-0,30	-0,12
Кл.ЛА гр. (градієнт тиску на клапані легеневої артерії), мм.рт.ст.	0,30	0,16	0,22	0,09
ФІ (фагоцитарний індекс)	-0,06	-0,26	-0,06	0,03
ФЧ (фагоцитарне число)	-0,12	-0,11	0,46	-0,41*
ІЗФ (індекс закінченості фагоцитозу)	-0,09	-0,56*	-0,03	-0,29
НСТ тест (спонтанний)	0,19	-0,02	0,35	0,01
Індекс НСТ теста (спонтанного)	0,20	0,07	0,46	-0,27

Примітка:* - $p < 0,05$

Таблиця.4

Коефіцієнти множинної регресії (β (p)), що відображають вплив відносного вмісту cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів на основні доплерехокардіографічні параметри у дітей з групи ДАК.

Допплерехокардіографічні показники	Beta	p
ЛШ ФВ (фракція викиду лівого шлуночка), %	-0,09	0,90
Ао к. шв. (швидкість кровотоку на аортальному клапані), м/с	-0,40	0,13
Тк к. шв.(швидкість кровотоку на трикуспідальному клапані), м/с	0,58	0,03
ЛШ КДР (кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка), мм	-0,03	0,97
ЛШ КДО (кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка), мл	0,93	0,46
ЛШ КСР (кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка), мм	-0,36	0,75
ЛШ КСО (кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка), мм	-1,29	0,38

Таблиця.5

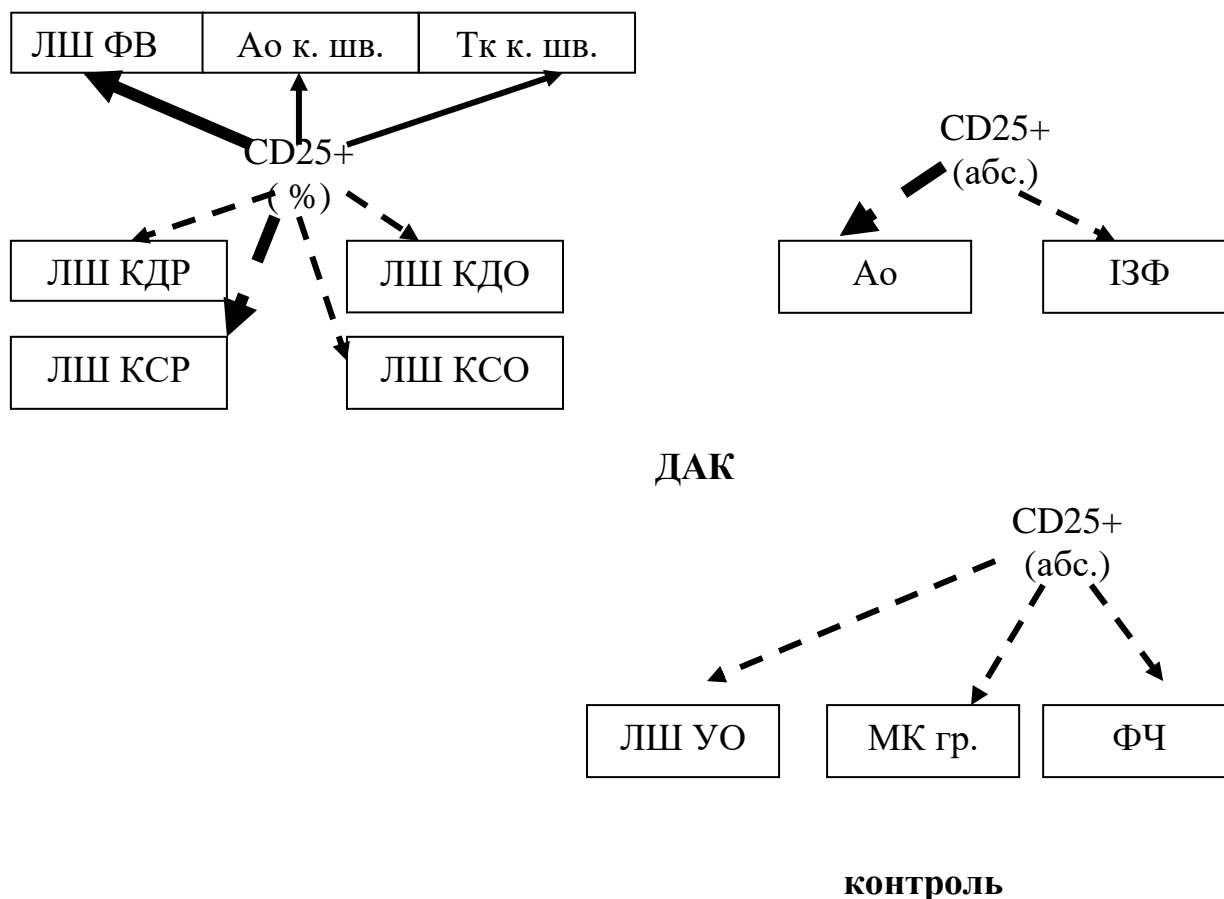
Коефіцієнти множинної регресії (beta (p)), що відображають вплив абсолютного вмісту cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів на основні доплерехокардіографічні параметри у дітей з групи ДАК,

Допплерехокардіографічні показники	Beta	p
МК шв.(швидкість кровотоку на на мітральному клапані),м/с	0,23	0,17
Ао (діаметр аорти),мм	-0,44	0,06
Поперечний розмір лівого передсердя, мм	0,23	0,64
Подовжений розмір правого передсердя, мм	-0,10	0,87
Поперечний розмір правого передсердя, мм	-0,29	0,70
НСТ тест (спонтанний)	0,26	0,15

Таблиця .6

Коефіцієнти множинної регресії (beta (p)), що відображають вплив абсолютного вмісту cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів на основні доплерехокардіографічні параметри у дітей з групи контролю .

Допплерехокардіографічні показники	Beta	p
ЛШ УО (ударний об'єм лівого шлуночка), мл	-0,11	0,72
МК гр. (градієнт тиску на мі тральному клапані), мм.рт.ст.	-0,55	0,11
ФЧ (фагоцитарне число)	-0,04	0,91



Примітки: ЛП поп. – поперечний розмір лівого передсердя, ПП поп.- поперечний розмір правого передсердя, ПП под. – подовжений розмір правого передсердя,

—▶ - позитивна кореляція середньої сили

- - -▶ - негативна кореляція середньої сили

-▶ - сильна негативна кореляція

-▶ - сильна позитивна кореляція

Інші скорочення відповідають таким у таблиці 3.

Рисунок 1. Найбільш значущі кореляційні коефіцієнти (R) отримані між відносним та абсолютним вмістом cd25+ інтерлейкін -2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів, основними доплерехокардіографічними параметрами й показниками вродженого імунітету у дітей з ДАК, та у контрольній групі