

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

На правах рукопису

ЗБОРОВСЬКА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.12-007.2-053-089:615.015:612.13

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА
ФАРМАКОТЕРАПІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ З
ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ

14.01.10 - педіатрія

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
доктор медичних наук, професор
Дудник Вероніка Михайлівна

Вінниця – 2015

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Сучасні підходи до класифікації, діагностики та лікування вроджених вад серця. Патогенез розвитку міокардіальної дисфункції (огляд літератури).....	12
РОЗДІЛ 2. Дизайн, матеріали і методи дослідження	39
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих.....	39
2.2 Методи дослідження.....	43
РОЗДІЛ 3. Клініко-параклінічна характеристика дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції.....	51
РОЗДІЛ 4. Інструментальні та біохімічні маркери міокардіальної дисфункції у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції.....	71
4.1 Інструментальні маркери міокардіальної дисфункції за даними ЕХО-КГ з використанням тканинної доплерографії у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції.....	71
4.2 Біохімічні маркери розвитку серцевої недостатності та фіброзоутворення в міокарді у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції.....	97
РОЗДІЛ 5. Удосконалення схеми фармакотерапії у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції, залежно від типу порушення гемодинаміки..	114
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	128
ВИСНОВКИ	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АсТ	— аспартатамінотрансфераза
ВВС	— вроджена вада серця
ДД	— діастолічна дисфункція
ДМПП	— дефект міжпередсердної перетинки
ДМШП	— дефект міжшлуночкової перетинки
ЕКГ	— електрокардіографія
ЕХО-КГ	— ехокардіографія
іАПФ	— інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
КА	— коарктація аорти
КДР	— кінцево-діастолічний розмір
КСР	— кінцево-систолічний розмір
КФК-МВ	— міокардіальна фракція креатинфосфокінази
ЛШ	— лівий шлуночок
МК	— мітральний клапан
МКК	— мале коло кровообігу
МШП	— міжшлуночкова перетинка
НБ ЛНПГ	— неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса
НБ ПНПГ	— неповна блокада правої ніжки пучка Гіса
ПБ ПНПГ	— повна блокада правої ніжки пучка Гіса
ПВМС ПШ	— подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка
ПШ	— правий шлуночок
СА	— стеноз аорти
СД	— систолічна дисфункція
СН	— серцева недостатність
ТД	— тканинна доплерографія
ТК	— тристулковий клапан

ТФ	– тетрада Фалло
ФВ	– фракція викиду
А`	– пікова міокардіальна діастолічна швидкість в період систоли передсердь
Е`	– пікова міокардіальна швидкість в період ранньої діастоли шлуночків
IVRT	– час ізоволюмічного розслаблення міокарда
С`	– пікова міокардіальна систолічна швидкість руху
NT-proBNP	– N-термінальний мозковий натрійуретичний пропептид
TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)	- систолічна екскурсія площини трикуспідального клапана

ВСТУП

Актуальність теми. Вроджені вади серця (ВВС) займають головне місце серед захворювань серцево-судинної системи у дітей, домінуючи серед усіх можливих вроджених аномалій розвитку та зустрічаються з частотою до 25 %. На сьогодні серцеві вади є лідерами в структурі дитячої смертності, а їх питома вага серед усіх зареєстрованих причин смерті в дитячому віці становить 14,2 % (Зінковський М.Ф., 2009; Майданник В.Г., Хайтович М.В., 2010). В Україні щороку народжується близько 5 тисяч дітей з вродженими аномаліями серцево-судинної системи, а загальна кількість тих, що стоять на диспансерному обліку, сягає понад 45000 осіб (Волосовець О.П., 2008; Аряєв М.Л., 2014).

За минулі двадцять років відбулись нові якісні зміни в розвитку серцево-судинної хірургії, що не тільки дає можливість своєчасно корегувати більшість анатомічних варіантів ВВС, але й сприяє прогресивному збільшенню кількості дітей після оперативної корекції до 5 % за рік. З огляду на зазначене, формується популяція дітей, які потребують відповідного медичного спостереження та індивідуальної тривалої реабілітації, оскільки головним фактором, що визначає наслідки при ВВС, є наявність серцевої недостатності (СН) (Ємець І.М., 2013).

За даними окремих зарубіжних авторів, доля дітей з СН, що перенесли кардіохірургічне втручання, сягає 61,4 % (Seen Beggs, 2009), в той же час, в Україні офіційна статистики щодо наслідків резидуальної патології у дітей після оперативної корекції ВВС практично відсутня, що й зумовлює необхідність уточнення її частоти та структури. Незважаючи на те, що після оперативної корекції ВВС через 1 рік першому функціональному класу NYHA відповідає 90 % пацієнтів, а через 10 років лише 56 % (Зінковський М.Ф., 2009), механізми формування міокардіальної дисфункції у дітей з серцево-судинною патологією є недостатньо визначеними. Розглядається роль мультимаркерної теорії розвитку СН, в основі якої лежить активація каскаду нейрогормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотелінів, медіаторів симпато-адреналової системи,

натрійуретичних пептидів, тропонінів, міокардіальної фракції креатинфосфокінази, що продукуються і потрапляють у кровообіг в результаті патологічного процесу. Галектин-3 є розчинним білком з сімейства S-лектинів, що бере участь у численних фізіологічних та патологічних процесах, серед яких запалення і фіброз є ключовими і сприяють розвитку та прогресуванню патофізіологічних механізмів при СН (David A., 2012). Цей білок сприяє міграції макрофагів, проліферації фібробластів і синтезу колагена в кардіоміоцитах. На відміну від більшості біологічних маркерів СН, позаклітинний галектин-3 відіграє предикторну роль у процесах кардіофіброзу та ремоделювання, тобто є не наслідком, а причиною пошкодження серцевого м'язу, тому може розглядатись як перспективний напрямок патогенетичної терапії (Jennifer E. Ho, 2012).

Прогресивний розвиток ехокардіографічних методик, а саме: доплер-ехокардіографії, тканинної доплерівської візуалізації в імпульсно-хвильовому режимі, дозволив досліджувати роль діастолічної дисфункції в патогенезі СН у дітей з ВВС. Це є надзвичайно актуальним з огляду на те, що діастолічна дисфункція перебігає практично безсимптомно і в більшості випадків передуює появі систолічної дисфункції, через що клінічна симптоматика не може бути єдиним орієнтиром у діагностиці СН (Гончарь М.О., 2010). Окрім того, слід враховувати, що робота міокарда забезпечується як поздовжнім, так і циркулярним м'язевим шаром, однак результати багатьох досліджень вказують на першочергове порушення функції поздовжніх міокардіальних волокон при патологічних станах міокарда. Саме тому для ранньої діагностики міокардіальної дисфункції важливе використання методу тканинної доплерографії, який дає можливість оцінити поздовжній рух стінок лівого і правого шлуночків в різні фази серцевого циклу (Martin Koestenberger, 2013; Liselotte M. Klitsie, 2013).

Для досягнення ефективного медичного спостереження за дітьми з ВВС після оперативної корекції необхідно забезпечити диференційований підхід до лікування міокардіальної дисфункції, в залежності від типу порушення гемодинаміки та визначити клінічні та параклінічні критерії ефективності

фармакотерапії.

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні дітей з ВВС, не остаточно вирішеними залишаються питання особливостей клінічного перебігу вад серця після оперативної корекції, підвищення ефективності діагностики та диференційованого лікування різних типів гемодинамічних розладів у дітей з ВВС після оперативної корекції на підставі уточнення патогенетичних механізмів їх розвитку шляхом визначення інструментальних і біохімічних маркерів міокардіальної дисфункції.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами. Робота виконана на кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова і була фрагментом 2 науково-дослідних робіт: «Оптимізація діагностики, лікування, виявлення предикторів та розробка методів реабілітації соматичної патології у дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0108U008699) та «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (№ державної реєстрації 0114U001493).

Мета роботи: підвищення ефективності діагностики та диференційованого лікування різних типів гемодинамічних розладів у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції на підставі уточнення патогенетичних механізмів їх розвитку шляхом визначення інструментальних і біохімічних маркерів міокардіальної дисфункції.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних **завдань**:

1. Надати клініко-параклінічну характеристику дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції з визначенням особливостей гемодинамічних розладів, типу вади, віку та статі.
2. Оцінити зв'язок різних типів вроджених вад серця після оперативної корекції у дітей з порушеннями ритму та провідності.
3. Дослідити систолічну й діастолічну функції лівого і правого шлуночків шляхом двовимірної ехокардіографії, доплер-ехокардіографії та тканинної доплерівської візуалізації в імпульсно-хвильовому режимі.

4. Оцінити патогенетичну роль різних маркерів ураження міокарду і галектину-3 в сироватці крові дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції, в залежності від наявності порушень ритму, провідності, характеру та ступеня виразності гемодинамічних змін.

5. Удосконалити моніторинг ефективності фармакотерапії серцевої недостатності у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції на основі нових інструментальних маркерів міокардіальної дисфункції.

Об'єкт дослідження: гемодинамічні розлади у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, показники ЕКГ, біохімічні маркери ураження міокарда (АсТ, КФК-МВ), маркер фіброзоутворення галектин-3 та інструментальні маркери систоло-діастолічних порушень в міокарді (фракція викиду, пікові систолічні міокардіальні швидкості (S'), пікові швидкості у фазу ранньої (E') та пізньої (A') діастолі, співвідношення E'/A' та E/E' , час ізоволюмічного розслаблення міокарда (IVRT)), а також фармакологічна корекція міокардіальної дисфункції.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. За допомогою комплексного клінічного обстеження дітей з ВВС після оперативної корекції встановлено, що найчастішим ускладненням у них був синдром СН (у $(89,13 \pm 3,14)$ % пацієнтів), а її основною клінічною ознакою була задишка – $(74,46 \pm 3,21)$ % хворих. У дітей з комбінованими вадами серця із збідненням МКК за даними ЕКГ порушення провідності зустрічалися в 1,43-4,16 рази частіше порівняно з іншими типами ВВС.

На основі ЕХО-КГ з використанням режиму імпульсно-хвильової тканинної доплерографії та біохімічної оцінки стану міокарда визначено частоту і варіанти міокардіальної дисфункції та встановлений статистично достовірний зв'язок із клінічними проявами СН, гемодинамічним типом ВВС, тривалістю післяопераційного катамнезу, наявністю порушень ритму й провідності.

Встановлено зниження пікових міокардіальних систолічних швидкостей по всіх міокардіальних сегментах в міру прогресування СН ($p < 0,01$).

Встановлено частоту й типи діастолічної дисфункції, в залежності від тривалості післяопераційного катамнезу. Раннім маркером релаксаційних порушень в міокарді є співвідношення діастолічних швидкостей E/E' , яке проявляється достовірним його підвищенням на 25,21 % для правого шлуночка, ще до клінічної маніфестації СН ($p < 0,01$).

Вперше досліджено вміст галектину-3 у дітей з ВВС після оперативної корекції, в залежності від наявності порушень ритму, провідності, характеру і ступеня виразності гемодинамічних змін.

Доповнено наукові дані про патогенетичну роль галектину-3, як маркеру фіброзоутворення і ремоделювання камер серця та його предикторну роль у розвитку та прогресуванні СН, що підтверджується достовірним зростанням його рівня на 38 % ($p < 0,05$) ще до клінічної маніфестації СН та подальшим його підвищенням у міру прогресування СН ($p < 0,01$).

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведеного дослідження отримано дані про порушення функції міокарда при різних гемодинамічних типах ВВС у дітей після оперативної корекції. Рекомендовано визначення в сироватці крові галектину-3 в якості біохімічного маркеру фіброзоутворення в міокарді та предиктора прогресування СН.

Доцільним є визначення інструментальних показників міокардіальної дисфункції методом тканинної доплерографії в імпульсно-хвильовому режимі з визначенням пікових систолічних міокардіальних швидкостей (S'), часу ізовольомічного розслаблення міокарда (IVRT), з розрахунком співвідношень E'/A' та E/E' з метою діагностики систоло-діастолічних порушень у дітей з ВВС після оперативної корекції, а також в якості критеріїв контролю ефективності терапії серцевої недостатності.

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати досліджень впроваджені у практику роботи Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, обласних лікарень Житомирської, Чернівецької,

Тернопільської, Сумської, Одеської та Вінницької областей.

Наукові розробки й результати дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр педіатрії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, визначила напрямки наукового дослідження, сформулювала мету і завдання роботи, розробила методологію дослідження, обрала комплекс біохімічних та інструментальних методів дослідження, здійснила набір тематичних хворих і їх об'єктивне обстеження.

Безпосередньо автором виконано клінічні спостереження та лікування дітей з ВВС після оперативної корекції, проаналізовано результати клініко-лабораторних, інструментальних досліджень, статистичних звітів і медичної документації.

Дисертантом особисто проведено обробку отриманих результатів, їхній аналіз і узагальнення, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці й доповіді. Власноруч написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати доповідалися та були обговорені на наукових засіданнях кафедри педіатрії №2 (Вінниця, 2013, 2014, 2015 рр.), IV та V науково-практичних конференціях молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 15-16 травня 2014 р.; 15 травня 2015 р.), X конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 6-8 жовтня 2014 р.), XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014 р.), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Запоріжжя, 2014 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпропетровськ, 12-13 грудня 2014 р.), VI конгресі педіатрів країн СНД «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и

питання» (Мінськ, 9-10 жовтня 2014 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Нове у медицині сучасного світу» (Львів, 28-29 листопада 2014 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідності впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 6-7 березня 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині», присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б. Я. Резника (Одеса, 16-17 квітня 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових робіт, з яких 6 статей, в тому числі 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України, 2 статті – в іноземних виданнях; 7 наукових праць надруковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 169 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків. Робота ілюстрована 51 таблицею та 14 рисунками. Список використаної літератури містить 199 джерел (80 робіт кирилицею і 119 робіт латиницею), що складає 22 сторінки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВВС. ПАТОГЕНЕЗ РОЗВИТКУ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Вроджені вади серця (ВВС) на сьогодні залишаються найбільш розповсюдженою аномалією розвитку у дітей, а їх частота сягає до 20-30 % від усіх вроджених вад розвитку [121, 192].

За останні два десятиліття відмічається приріст ВВС в Україні, а саме, якщо в 1997 р. дану патологію реєстрували в 0,4% на 1000 живонароджених дітей, то в 2005-2010 р.р. – 0,85% на 1000 дітей народжених живими [3, 15]. Подібна тенденція характерна не лише для України. В різних країнах світу, а саме в Сполучених Штатах Америки, Канаді, Японії, країнах Європи, Росії суттєвих розбіжностей немає, і рівень народжуваності дітей з ВВС сягає 8-10 на 1000 дітей народжених живими [89].

Летальність від ВВС до року, у разі їх природнього перебігу, становить до 90 %, при цьому близько половини дітей грудного віку гинуть в періоді новонародженості. В свою чергу серед тих дітей, які помирають на першому місяці життя, 35 % летальних випадків припадає на ранній неонатальний період [27, 77].

На сьогоднішній день було проведено велику кількість досліджень з епідеміології ВВС, що суттєво відрізняються своєю побудовою, методами діагностики, тому значно ускладнюється узагальнення та інтерпретація їх результатів.

Поширеність ВВС практично не відрізняється серед різних рас, проте, частота певних дефектів відрізняється залежно від статі дитини. Наприклад, дослідження немовлят Baltimore-Washington, в якому проаналізовано великий масив даних більше ніж за 9 років, виявило переважання кількості осіб чоловічої статі при транспозиції магістральних артерій, стенозі аортального клапана та

трикуспідальній атрезії, тоді як жіноча стать переважала при атріовентрикулярній комунікації з синдромом Дауна, дефекті міжпередсердної перетинки та м'язевих дефектах міжшлуночкової перетинки [104, 162, 178].

Відомо, що певні впливи довкілля, захворювання матері, застосування деяких медикаментів, підвищують ризик того, що плід може мати вроджені вади серця. Наприклад, новонароджені від матерів хворих на цукровий діабет, мають підвищений ризик розвитку конотрункальних дефектів, таких як подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка, загальний артеріальний стовбур [128]. Дослідження на тваринах та спостереження за жінками демонструють, що адекватний контроль глікемічного профілю до запліднення та, особливо, в першому триместрі вагітності асоціюються з нижчим ризиком вроджених дефектів, хоча точні механізми, через які гіперглікемія впливає на народження дитини з ВВС невідомі. Тератогенний вплив рівня глюкози крові доведено в дослідженнях *in vitro*: в умовах постійної гіперглікемії підвищується швидкість апоптозу клітин нервової трубки, що є основою для формування вроджених дефектів. Орієнтовними факторами, що викликають ВВС у дитини є рівень кетонових тіл в сироватці крові матері, кетоацидоз, порушення метаболізму простагландинів. В якості можливого механізму розглядається роль оксидантного стресу, тому що введення в терапію антиоксидантів у вагітних самок гризунів, хворих на цукровий діабет зменшувало ризик ембріопатій [114, 152].

Цікавими є дослідження останніх років, що демонструють зв'язок між вагітністю на фоні надлишкової ваги тіла та ВВС. Всі жінки з ожирінням, в яких індекс маси тіла був вищим або дорівнював 30, значно частіше ніж жінки з нормальною масою, індекс маси тіла яких був в межах 19-24,9, народжували дітей з ВВС, при чому відмічається тісний взаємозв'язок між збільшенням частоти вроджених дефектів та ступенем вираженості материнського ожиріння [135, 136]. У жінок з ожирінням мають місце метаболічні порушення, такі як гіперглікемія та дефіцит фолатів в організмі через неякісну низьковітамінізовану дієту. У фенотипах дітей таких жінок превалюють вторинні дефекти

міжпередсердної перегородки, синдром гіпоплазії лівих відділів серця, стеноз аорти та легеневої артерії, тотальний аномальний дренаж легених вен, тетрада Фалло [86, 133].

Загальновідомим є факт про шкоду тютюнопаління, тим не менш численні дослідження доводять, що до вагітності палять близько 36 % жінок, а з її настанням ця шкідлива звичка залишається у 30% вагітних [137]. Тютюнопаління протягом 1-3 місяців до вагітності та в першому її триместрі асоціюється з чотирма кардіальними фенотипами: вторинний дефект міжпередсердної перетинки, атрезія правих відділів серця, стеноз клапана легеневої артерії та дефект міжшлуночкової перетинки без синдрому Дауна, причому достовірно частіше, якщо мати випалює більше 10 цигарок на добу [114].

Аналіз близько 2400 випадків ВВС у немовлят, що увійшли в дослідження Baltimore-Washington показав тісний зв'язок між перенесеною вірусною інфекцією з лихоманкою в першому триместрі вагітності та вадами з обструкцією правих відділів серця, атріовентрикулярною комунікацією у дітей з синдромом Дауна. Використання матерями жарознижуючих засобів в умовах вірусної інфекції та лихоманки знижувало вірогідність виникнення ВВС [151, 178].

Хоча більшість дітей, що народились з ВВС не мають інших вроджених дефектів, ВВС зустрічаються в асоціації з іншими аномаліями, або як частина певного синдрому в 25-40% випадків. Крім того у 30% дітей з хромосомними аномаліями в першу чергу маніфестує ВВС [6, 112]. На анеуплоїдію, або ненормальний набір хромосом, припадає значна доля ВВС. П'ятдесят відсотків дітей, що народились з трисомією 21 хромосоми мають ВВС починаючи з дефекту міжпередсердної перетинки до повної атріовентрикулярної комунікації. У разі трисомії 13 хромосоми, або синдрому Патау, частота ВВС збільшується до 80%, при гетеротаксії вроджені дефекти стають ще більш розповсюдженими, а при трисомії 18 хромосоми, або синдромі Едвардса, майже всі діти будуть мати ВВС- як правило одну з форм септальних дефектів [1, 102, 186].

Приблизно одна третина осіб з синдромом Тернера, тобто моносомією X-

хромосоми, будуть мати ВВС. Найбільш розповсюдженою мальформацією у них будуть вади лівих відділів серця, а саме двостулковий аортальний клапан, аортальний стеноз, коарктація аорти, гіпоплазія лівих відділів серця. Оскільки при даному синдромі гістологічно визначається дефект колагенових волокон, то аномальний кровообіг в лівих відділах серця може супроводжуватись розшаровуючою аневризмою аорти. У чоловіків с синдромом Кляйнфельтера, каріотип 47 ХХУ, 50 % хворих мають ВВС з переважанням відкритого артеріального протоку та дефектів міжпередсердної перетинки [6, 75].

Метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) дає можливість об'єктивно оцінити індивідуальні хромосоми та їх окремі ділянки на метафазних препаратах на основі особливостей їх молекулярно-генетичної будови. Це дозволило виявити малі субмікроскопічні делеції та дуплікації, які є основою деяких генетичних синдромів. Декілька досліджень продемонстрували, що пацієнти з синдромом Ді Джорджа, велокардіофаціальним синдромом та *conotruncal anomaly face syndrome* мають спільну генетичну природу, а саме делецію хромосомної ділянки 22q11. На сьогоднішній день в різних джерелах про нього говорять, як про синдром делеції 22q11, або *CATCH22* [139, 172]. Фенотипово даний синдром є високо варіабельним і може включати ВВС, гіпокальціємію на фоні відсутності або гіпоплазії паращитоподібних залоз, імунодефіцит з відсутнім або гіпоплазованим тимусом, аномалії піднебіння, зниження мовних та навчальних здібностей, психічні розлади та лицевий дизморфізм. Більше ніж дві третини пацієнтів з делецією 22q11 мають ВВС у вигляді конотрункальних дефектів, що включають тетраду Фалло, загальний артеріальний стовбур та перерив дуги аорти. Як вже було відзначено, клінічна картина даного синдрому може бути дуже варіабельна і не діагностуватись не тільки у немовлят, але і у дітей більш пізнього віку, тому де-які дослідники діяли в зворотньому напрямку, тобто оцінювали частоту делеції 22q11 у пацієнтів, в яких діагностовано конотрункальні дефекти [6, 27]. З'ясувалось, що майже 16 % всіх пацієнтів з тетрадою Фалло, 35 % із загальним артеріальним стовбуром, та 50 % із переривом дуги аорти мали делецію 22q11. Для

порівняння, подібну делецію мав тільки 1 з 20 пацієнтів з подвійним відходженням магістральних судин з правого шлуночка та жоден з транспозицією магістральних судин [49]. Отже, знання про високу частоту делеції 22q11 сприяють ранній діагностиці цього генетичного синдрому та відповідній підготовці родини.

При синдромі Вільямса за допомогою FISH методу визначається мікроделеція 7p11.23, яка асоціюється з кардіальними дефектами представленими частіше всього надклапанними аортальними та легeneвими стенозами, периферійними легeneвими стенозами в поєднанні з типовим обличчям «ельфа», ураженням нирок, дивертикулами сечового міхура, кишківника та когнітивними розладами. Втрачена частина хромосоми містить ген ELN, який кодує структурний білок еластин, важливий компонент еластичних волокон сполучної тканини багатьох органів і є причиною даного фенотипу [6].

Як і інші вроджені вади розвитку, ВВС можуть бути наслідком не лише хромосомних аберацій, але й частиною моногенного синдрому. ВВС пов'язані з дефектом єдиного гену спадкуються за законами Менделя і можуть бути представлені ізольованими вадами розвитку або синдромами множинних вроджених вад розвитку. Серед ізольованих вад розвитку серцево-судинної системи описані випадки аутосомно-домінантного успадкування мутації специфічного гену NKX2.5 на хромосомі 5q35. Цей ген є транскрипційним фактором, що приймає участь в диференціюванні кардіоміоцитів хребетних і є відповідальним за розвиток вторинного дефекту міжпередсердної перетинки та порушення атріовентрикулярної провідності. Пізніше, стали відомими мутації гену NKX2.5 і у інших пацієнтів з різноманітними вадами, що включали тетраду Фалло, подвійне відходження магістральних судин з правого шлуночка, аномалію Ебштейна [81]. Ймовірно, мутації даного гену мають місце при широкому ряді ВВС, межі якого ще необхідно встановити. Важливу роль в кардіоморфогенезі відіграє також білковий фактор GATA-4. Він регулює експресію кардіоспецифічних структурних генів, до яких відносяться ген

важкого ланцюгу α -міозину, серцевого тропоніну С, передсердного натрійуретичного пептиду та інших. GATA-4 регулює експресію гену NKX2.5 і є його коактиватором, тому їх взаємодія може призводити до ізольованих дефектів міжпередсердної перетинки. Ще декілька генів є причетними до етіології таких ВВС, як дефекти атріовентрикулярних перетинок, до них відносяться: CRELD1, ALK2 та BMPR2. Крім того, мутації в NOTCH1 були визначені, як причинний фактор вад розвитку аортального клапану, та його ранньої кальцифікації. Цікавим є також і той факт, що у членів родини, які мали тристулковий, тобто структурно нормальний, аортальний клапан і мутацію в NOTCH1 спостерігався ранній кальциноз клапана, що вказує на роль NOTCH1 в ранньому звапненні [172].

У разі синдрому множинних вад розвитку ВВС є однією з його складових ознак. Моногенне успадкування стосується всього синдрому, як єдиної нозологічної одиниці, але прояви у різних членів родини можуть бути неповними і коливатись від якої-небудь однієї ознаки до різної комбінації симптомів, що є складовими даного синдрому. Серед безліч генетичних синдромів, можна виділити ті генетичні захворювання, маніфестація яких найбільш часто відбувається з діагностики ВВС: синдром Алажиля, синдром Холта-Орама, синдром Нунан, синдром Forney, Еліс-ван Кревельд синдром, Сміт-Лемлі-Опітц синдром та інші. Знання медико-генетичних аспектів даних синдромів дозволяє встановити тип успадкування даного захворювання і з'ясувати генетичний ризик для сибсів, тобто повторного народження хворої дитини у батьків пробанда, та нащадків - дітей пробанда, та визначити ефективні заходи профілактики [7, 27, 84].

Останні роки вченими всього світу активно обговорюється важливість процесу метилювання ДНК в етіології вроджених дефектів розвитку. Фолатний цикл- це каскадний процес, що контролюється ферментами, які в якості коферментів використовують фолієву кислоту. Ключовим етапом даного ланцюгу є синтез метионіну з гомоцистеїну. Це досягається шляхом відновлення 10-метилентетрагідрофолату до 5-метилентетрагідрофолату, що несе метильну

групу, яка необхідна для перетворення гомоцистеїну в метіонін. Метилентетрагідрофолатредуктаза - MTHFR, внутрішньоклітинний фермент, що приймає участь в даному перетворенні в присутності кофакторів піридоксину, ціанокобаламіну та фолієвої кислоти. Активність ферменту може знижуватись внаслідок нуклеотидних замін в гені, що його кодує. Як наслідок порушується метаболічний шлях перетворення гомоцистеїну і підвищується його вміст в плазмі крові [45, 193]. Аналіз груп вагітних жінок, у плодів яких виявлені різноманітні аномалії розвитку, достовірно більш високий рівень гомоцистеїну в крові спостерігався лише у матерів, діти яких страждали вродженими вадами серця, центральної нервової системи та хромосомними аномаліями [134]. Найбільш вивченою мутацією гену MTHFR, є варіант в якому нуклеотид цитозин (C) в позиції 677 замінений на тимідин (T), такий поліморфізм MTHFR позначається як C677T. На сьогоднішній день в літературі обговорюється зв'язок поліморфізму гену C677T у матерів та народження ними дітей з ВВС. Так встановлено, що у гетерозиготного материнського генотипу (CT) та у гомозиготного (TT) в поєднанні з дефіцитом фолієвої кислоти до запліднення в три та шість разів, відповідно, підвищується ризик конотрункальних серцевих дефектів [150, 191]. Під час вивчення поліморфізму гену у дітей, які мали ВВС, автори досліджень вказують на переважання частоти генотипу CT у осіб з атріовентрикулярною комунікацією, ізольованими септальними дефектами без статистично достовірної різниці між особами чоловічої та жіночої статі в порівнянні із здоровими донорами. Поліморфізм гену C677T у його гомозиготному варіанті достовірно корелює з підвищеним ризиком виникнення у дитини коарктації аорти в порівнянні з гетерозиготним генотипом, при чому застосування матерями фолієвої кислоти в якості дієтичної добавки не впливало на вірогідність даної ВВС [140, 161].

Природа ВВС є мультифакторіальною, це значить, що для реалізації патологічного фенотипу необхідна генетична та середовищна складові одночасно: різноманітні впливи зовнішнього середовища на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку, які самі по собі не здатні призвести до

вродженої вади серця, реалізуються тільки при відповідному генотипі, тобто накопиченні певної кількості мутантних генів. Відомо більше 100 000 субстанцій, що здатні викликати тератогенний вплив на плід та порушувати кардіогенез. Серед них представлені фізичні, хімічні та біологічні чинники. Хімічні тератогени можна поділити на лікарські та індустріальні, біологічні - на хвороби батьків та пренатальні інфекції. Досить багато літературних джерел описує тератогенний вплив антиконвульсантів та спектр кардіальних аномалій, що пов'язані із їх застосуванням. Окремо описаний «фетальний вальпроатний синдром», при якому спостерігають множинні вади розвитку у складі яких різноманітні ВВС. Серед інших лікарських чинників слід виділити гормональні препарати – жіночі статеві гормони, кортикостероїди, інсулін; ретинолову кислоту, варфарин [7, 49].

Під час вагітності, жінки можуть піддаватися впливу різноманітних побутових та професійних шкідливостей. Контакт жінки з органічними сольвентами (ацетон, бензол, хлороформ) достовірно підвищують ризик виникнення конотрункальних дефектів, вад пов'язаних з обструкцією вихідного тракту правого та лівого шлуночків, дефектів міжшлуночкової перетинки [86].

Мікробні тератогени з групи TORCH: токсоплазмоз, збудник краснухи, цитомегаловірус, вірус герпеса та інші, наприклад, збудник сифілісу підвищують ризик народження дитини з ВВС на фоні пренатальної інфекції. Тератогенний вплив вірусів реалізується через порушення мітозу інфікованих клітин, цитопатичну дію на клітини ембріону, тобто явища вірусного цитолізу, та пошкодження вірусом хромосом ембріону – хромосомні аберації [80].

Як зазначалось вище, впливовим фактором у формуванні ВВС є материнський анамнез. Серед материнських факторів ризику найчастіше виділяють такі захворювання, як епілепсія, фенілкетонурія та цукровий діабет, системні захворювання сполучної тканини, зокрема системний червоний вовчак. Наявність вродженої вади серця у матері, підвищує ризик виникнення ВВС у дитини з 1 %, як в загальній популяції, до 15 % [49].

Таким чином, вивчення факторів ризику ВВС, дозволяє в певній мірі

спрогнозувати можливість народження дитини з даною аномалією і сприяє своєчасній постановці діагнозу.

В даний час, в усьому світі для кодування та створення єдиної бази даних ВВС використовують дві системи класифікації: Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду (МКБ-10) та International Paediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC). МКБ-10, що створена Всесвітньою організацією охорони здоров'я, дозволяє уніфікувати термінологію під час формулювання діагнозу, що дає змогу проводити системний аналіз, порівнювати рівні захворюваності та смертності від ВВС в різних країнах світу. Проте, група вроджених аномалій, зокрема і ВВС, досить бідно деталізуються, включає безліч дублюючих термінів. Тому, незважаючи на широке використання МКБ-10, вона повністю не задовільняє потреби дитячих кардіологів та кардіохірургів для описання розмаїття анатомічних варіантів ВВС [113, 148].

Протягом 90-х років Європейська асоціація дитячих кардіологів, Спільнота торакальних хірургів та Європейська Асоціація кардіоторакальних хірургів незалежно один від одного розробляли систему класифікації ВВС. Внаслідок спільних зусиль в 2000 році створено та опубліковано International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database та, одночасно з нею, European Paediatric Cardiac Code. Для того, щоб об'єднати ці дві системи в єдину класифікацію було створено робочу групу, відому як Nomenclature Working Group, якій в 2005 році вдалось створити IPCCC [183].

На відміну від МКБ-10, IPCCC відрізняється своєю повнотою і точністю, так як виключає всі можливі дублювання та двозначні терміни. В IPCCC кожна серцева аномалія закодована шестизначним цифровим кодом у відповідності до так званих довгого та короткого списків – «long list» та «short list» відповідно. «Long list» містить близько десяти тисяч кодів, які враховують можливі анатомічні та клінічні варіанти ВВС, типи оперативної корекції, та згруповані в сім головних категорій, що формують перші шість цифр шестизначного цифрового коду. Доступні на сьогоднішній день декілька «short lists» містять близько сотні умов для кодування і використовуються з дослідницькою метою

[113, 138, 154].

Очевидно, що об'ємність та складність IPCCC, створює труднощі для кодування ВВС в кожному конкретному випадку, що спонукає до пошуку нових та нових підходів до їх класифікації. Так, французькими дослідниками в 2005-2008 роках проводилось дослідження EPICARD, в якому вивчались всі випадки народження дітей з ВВС, включно із випадками мертвонародження та внутрішньоутробною загибеллю плоду. Метою дослідників було створити номенклатуру ВВС, яка базується на основі «long list» IPCCC, але враховує не лише клінічні та анатомічні варіанти, а й ехокардіографічні дані та критерії для терапевтичного та хірургічного ведення хворих. Результатом проведеного аналізу було створення анатомо-клінічної класифікації – Anatomic and clinical classification of congenital heart defects (ACC-CHD). Автори дослідження перегрупували вроджені аномалії серця в 10 основних категорій та 23 підкатегорії. Основні категорії кодуються у відповідності до потоку крові: від венозного повернення до серця та аномалії на рівні передсердь до дефектів атріовентрикулярних клапанів, шлуночків та їх виносних трактів. Такий підхід спрощує кодування ВВС але разом із тим дозволяє співставляти епідеміологічні дані отримані на основі long list IPCCC та ACC-CHD [154].

В країнах пострадянського простору на ряду з МКБ-10 користуються класифікаціями ВВС в основу яких покладено найбільш гемодинамічно важливі, а також клінічно маніфестні показники, а саме: характер порушення гемодинаміки в малому колі кровообігу (МКК), напрямок шунта крові, наявність ціанозу, ступінь вираженості легеневої гіпертензії, ступінь недостатності кровообігу. Враховуючи вищезазначене, в педіатричній практиці користуються класифікацією Marder (1957р.). В ній виділяють ВВС із збагаченням МКК: дефекти міжпередсердної перетинки, дефекти міжшлуночкової перетинки, відкрита артеріальна протока, тотальний або частковий аномальний дренаж легеневих вен, транспозиція магістральних судин, загальний артеріальний стовбур, єдиний шлуночок серця, неповна атріовентрикулярна комунікація та інші; ВВС із збідненням МКК: стеноз легеневої артерії, тетрада Фалло,

трикуспідальна атрезія, транспозиція магістральних судин із стенозом легеневої артерії, аномалія Ебштейна; ВВС із перепороною кровотоку в велике коло кровообігу: стеноз аорти та коарктація аорти; а також ВВС без суттєвих порушень гемодинаміки, куди відносять декстрокардію, хворобу Толочинова-Роже, подвійну дугу аорти та інші [25, 27, 49].

Розвиток наукових знань, введення в практику застосування простагландинів E1, для підтримки функціонування артеріальної протоки спонукало до створення нової класифікації, так званих дуктус-залежних ВВС. Алпростаділ, або як його частіше називають простагландин E1, є представником групи природніх жирних кислот. Серед багатьох його фармакологічних ефектів, найбільш вагомими є вазодилатація та антиагрегантна дія. Саме тому ця речовина застосовується для підтримання персистування артеріальної протоки при дуктус-залежному легеневому чи системному кровообігу до того часу, поки не буде зроблена коригуюча операція. Виділяють вади з дуктус-залежним легеневим кровообігом (комбінація різних вад, при яких відмічається критична обструкція правих відділів серця – частіше це стеноз або атрезія легеневої артерії), з дуктус-залежним системним кровообігом (існує перепона для антеградного заповнення великого кола кровообігу - критичний стеноз або коарктація аорти, гіпоплазія лівих відділів серця) та вади з дуктус-залежним змішуванням крові - транспозиція магістральних судин. Дуктус-залежні вади у клініцистів асоціюються з так званими критичними ВВС. Розуміння особливостей гемодинаміки при даному типі серцевих аномалій обумовлює підходи до курації таких хворих, адже ненадання їм екстреної хірургічної допомоги призведе до смерті в перші дні життя [29, 41].

Поділ ВВС на ціанотичні та аціанотичні досить умовний так як причинним фактором ціанозу є не тільки напрямок шунта (венозно-артеріальний), а й змішування крові на різних рівнях серця, що створює гіпоксемію. Крім того ціаноз може бути зумовлений і серцевою недостатністю з венозним застоєм, зміною напрямку шунта при високій легеневій гіпертензії, тому в пізніх стадіях перебігу ВВС ціаноз виникає практично у всіх пацієнтів, в тому числі і при

аціанотичних вадах. Виживання пацієнтів з ВВС за наявності ціанозу або серцевої недостатності у віці до одного року складає 30-50%, а при їх поєднанні – 20% [3].

Серед великої кількості різновидів ВВС, виділяють так звану «велику шістку» (Nelson Textbook of Pediatrics, 2011p.), до якої відносять дефект міжшлуночкової перетинки, відкрита артеріальна протока, транспозиція магістральних артерій, дефект міжпередсердної перетинки, тетрада Фалло та коарктація аорти [145].

Завдяки сучасним досягненням кардіохірургії та медикаментозних методів лікування все більше дітей з ВВС доживають до дорослого віку. Удосконалюються хірургічні методики, почали рутинно застосовуватись малоінвазивні ендоваскулярні втручання. Ті пацієнти, які ще декілька десятиліть були приреченими, на сьогодні успішно лікуються. Очікується, що група пацієнтів, що перенесли операцію з приводу ВВС буде збільшуватись приблизно на 5% рік, і вони в свою чергу потребуватимуть довгострокового нагляду [57, 64].

В теперішній час існує класифікація типів корекції ВВС, що орієнтує лікарів відносно віддалених наслідків: повна корекція з відновленням нормальної серцевої анатомії (дефекти перетинок серця, відкрита артеріальна протока, коарктація аорти), після якої більшість дітей не потребує повторного хірургічного лікування; анатомічна корекція із залишковими явищами (тетрада Фалло, атріовентрикулярна комунікація, клапанні обструкції), в яких зникають симптоми та аномальна фізіологія, але в подальшому може знадобитися повторне хірургічне втручання; корекція, що потребує протезних матеріалів, але внаслідок їх дегенерації, соматичного росту дитини несумнівно приведе до повторного хірургічного втручання; фізіологічна корекція по типу операції Senning, Fontan, що усувають порушення серцево-судинної патології, але без усунення анатомічних порушень, при цьому завжди розвиваються пізні ускладнення, які потребують хірургічного або медикаментозного лікування. Закономірно, що терапевтичний, діагностичний та хірургічний прогрес при

лікуванні ВВС, більш глибоке розуміння патофізіології сприятимуть доповненню існуючих класифікацій та підходів до них [28, 163].

Серед захворювань серцево-судинної системи головним показником, що визначає його наслідки є серцева недостатність (СН), більше того, сам по собі даний патологічний стан є небезпечним ускладненням. Точної статистики відносно СН у дітей не ведеться, однак відомо, що найбільш частою причиною її розвитку вважають ВВС та діагностують її в 15,25-25 % випадків, особливо у новонароджених дітей і дітей молодшого віку. Доля дітей з СН, що перенесли кардіохірургічне втручання, набагато більша (61,4 %), ніж такий показник у дорослих (0,28 %) [26, 95]. Труднощі в отриманні достовірних даних про розповсюдженість СН у дітей обумовлені відсутністю універсальної класифікації, що базується не лише на клінічних проявах, але й враховує інструментальні та біохімічні показники, що відображають систолічну і діастолічну функцію міокарда. Підтвердженням цього став досвід Connolly та співавт., які розраховували індекс для дітей та підлітків - The New York University Pediatric Heart Failure Index, згідно якого оцінювали ступінь СН за кількістю балів отриманих після оцінки їх фізіологічних параметрів та застосування медикаментів. Коли вказаний індекс використали в групі дітей, котрі були прооперовані з приводу набутих вад серця, то Pediatric Heart Failure Index більше корелював з даними електрокардіографії, ехокардіографії та біохімічними зрушеннями, ніж клінічна модифікована класифікація Росса для дітей та класифікація NYHA [182].

В дорослій популяції СН традиційно асоціюють із зниженою скоротливою здатністю міокарда лівого шлуночка, що, як правило, оцінюють за показником фракції викиду. У дітей причини СН значно відрізняються і часто обумовлені залученням в патологічний процес правого шлуночка, що має місце при ВВС з ліво-правим шунтом та об'ємним перевантаженням правих камер серця, або обструкцією вихідного тракту правого шлуночка [10, 43].

Аналіз літературних джерел дозволяє виділити декілька потенційних причинних факторів СН при ВВС: гемодинамічні розлади, гіпоксемія та наслідки

оперативного втручання.

Найбільш вагомою причиною СН є гемодинамічне перевантаження міокарда. Хронічне перевантаження об'ємом або тиском призводить до гіпертрофії міокарду. Наслідком тривалої вентрикулярної гіпертрофії є кардіофіброз та незворотня міокардіальна дисфункція. Хронічний ціаноз та гіпоксемія також сприяють фіброзу міокарда, оскільки виникає дисбаланс між потребами серцевого м'язу в кисні та вмістом O_2 в десатурованій артеріальній крові [21, 37]. Можливість проведення на сьогоднішній день більш ранньої гемодинамічної оперативної корекції з одного боку сприяє більш низькій частоті виникнення СН у дітей з ВВС. З іншої сторони слід врахувати, що маніпуляції на відкритому серці вимагають зупинки його діяльності на тривалий період. У разі неадекватного захисту міокарда протягом даного часового проміжку, вентрикулярні розрізи призведуть до виникнення міокардіальної дисфункції [24, 28].

Про сумарний вплив факторів, що провокують міокардіальну дисфункцію свідчать дані, які вказують на те, що після оперативної корекції ВВС через 1 рік першому функціональному класу NYHA відповідає 90% пацієнтів, а через 10 років лише 56% [27]. Таким чином робота дитячого кардіолога та лікаря сімейної медицини має бути спрямована на раннє виявлення та своєчасну медикаментозну корекцію СН.

Останнім часом прогресування СН почали пояснювати не тільки ураженням міокарда, яке супроводжується комплексом структурних змін, що є як у пошкоджених так і непошкоджених ділянках міокарда, але й зі змінами у структурі та геометрії камер серця, так званого ремоделювання. Шлуночкове ремоделювання - це часто незворотній процес, який має вплив на товщину стінки, форму та розміри камер серця, що призводить до прогресивного збільшення маси міокарда та систоло-діастолічних порушень [32, 57, 62, 70].

Традиційно, серцеву недостатність асоціюють із зниженням скоротливої функції міокарду, яку звичайно оцінюють по фракції викиду лівого шлуночку. Однак, у частини хворих ознаки декомпенсації серцевої діяльності відмічають

при незначно змінений або навіть нормальній функції лівого шлуночку. В дорослій популяції питома вага таких пацієнтів сягає 35-50 % [66]. В таких випадках користуються терміном «СН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночку». В дослідженні на хворих країн Європейського Союзу, майже у половини хворих діагностують СН із систолічною дисфункцією лівого шлуночку та у 46 % хворих, у яких фракція викиду залишається на рівні нормальних показників [79]. При діастолічному варіанті СН показник смертності в 2,4 раза нижчий ніж при систолічній дисфункції і становить в середньому близько 8 %, проте, це у вісім разів перевищує щорічну смертність серед дорослого населення порівняно із особами без серцево-судинної патології [98]. Значення і роль діастолічної дисфункції в патогенезі СН активно почало вивчатись останні два десятиліття. Це пов'язано з тим, що діастолічна дисфункція перебігає практично безсимптомно, і в більшості випадків передуює появі систолічної дисфункції, отже, зрозуміло, що клінічна симптоматика не може бути єдиним орієнтиром в діагностиці СН [66].

Патофізіологічні механізми діастолічної дисфункції обумовлені неможливістю лівого шлуночку приймати об'єм крові, що достатній для підтримання адекватного серцевого викиду при тиску в легеневих венах, що перевищує 12 мм.рт.ст. Неможливість наповнення лівого шлуночку без компенсаторного підвищення тиску в лівому передсерді призводить до розвитку міокардіальної дисфункції. Нездатність лівого шлуночку при навантаженні збільшувати свою порожнину обумовлює зменшення ударного об'єму та клінічні прояви СН. Як відомо, процес діастоли поділяють на чотири періоди: ізовольомічне розслаблення, швидке раннє наповнення в першу фазу діастоли, повільне наповнення (або діастазіс) та скорочення передсердь. Тобто наповнення лівого шлуночку відбувається спочатку пасивно за градієнтом тиску між лівим передсердям та шлуночком, а потім під час систоли передсердь. За уявленням патофізіологів, 70 % кровонаповнення лівого шлуночку здійснюється в фазу швидкого наповнення і приблизно 30 % під час систоли передсердь. В момент діастазису кровоплин з лівого передсердя в лівий шлуночок мінімальний [199].

Основними детермінуючими факторами діастолічної дисфункції є активне розслаблення (релаксація) та його розтягнення (комплајнс). Розслаблення міокарда починається вже в другу половину систоли, захоплює період ізоволюмічного розслаблення та завершується в фазу раннього діастолічного наповнення. Саме здатність міокарда до повноцінного розслаблення обумовлює насосну функцію серця [78].

Релаксація - це енергетично залежний процес, що визначається швидкістю дисоціації актину і міозину, активністю поглинання Ca^{++} саркоплазматичним ретикулумом, а також зниженням вмісту Ca^{++} в цитоплазмі кардіоміоциту. Витрати енергії на інактивацію кальцію в значній мірі перевищують витрати на його доставку до міофіламентів. Саме ці фактори роблять діастолу найбільш ранньою та вразливою мішенню при захворюваннях серця. При патологічних процесах зниження концентрації циклічного аденозинмонофосфата, як наслідок ішемії міокарда, ослаблення біосинтезу АТФ та креатинфосфата внаслідок фіброза чи гіпертрофії затримує вихід Ca^{++} з цитоплазми та захоплення його саркоплазматичним ретикулумом, що уповільнює розслаблення міофібрил. [170].

Процес активної релаксації лівого шлуночка залежить від можливості повернення камери до вихідних значень тиску і об'єму, що відбувається в ранню діастолу. Активне розслаблення визначається часом і швидкістю зниження тиску в лівому шлуночку в період ізоволюмічного розслаблення, розширенням порожнини шлуночка з подальшим всмоктуванням крові в результаті феномену «еластичної віддачі». Зміна форми лівого шлуночка під час серцевого циклу від еліпсоїдної в систолу до сферичної в діастолу представляє собою обов'язковий компонент нормальної систоло-діастолічної функції шлуночків. Відносне подовження лівого шлуночка в систолу дозволяє викидати більший об'єм при меншій міокардіальній напрузі [198].

Піддатливість лівого шлуночка (комплајнс) відноситься до пасивних характеристик серця і відображає розтягнення камери лівого шлуночка під час його заповнення. Пасивні властивості міокарда починають визначати заповнення лівого шлуночка вже в ранню діастолу, але максимально впливають на процес

наповнення в фазу діастазиса та систоли передсердь. Зниження комплайнсу лівого шлуночка призводить до більш крутого нахилу кривої тиск/об'єм, при цьому для збільшення об'єму лівого шлуночку в діастолу буде потреба в більшому тиску наповнення. Гіпертрофія та фіброз зменшують піддатливість серцевого м'язу. Жорсткість міокарду визначається також співвідношенням колагену та еластину в позаклітинному просторі. При гіпертрофії це співвідношення зменшується, що сприяє зниженню еластичності міокарда та підвищенню його жорсткості [31].

Для діагностики систоло-діастолічних порушень камер серця крім клінічних проявів необхідно об'єктивне підтвердження аномальної релаксації чи скоротливої здатності шлуночків. Слід зазначити, що робота міокарда забезпечується як поздовжніми, так і циркулярними волокнами. Існує гіпотеза, що підкріплена результатами досліджень, що при патологічних станах міокарда в першу чергу порушується функція поздовжніх міокардіальних волокон, робота яких не відображається показником фракції викиду [60]. Отже, оцінка поздовжньої скоротливості міокарда найбільш інформативна для ранньої діагностики міокардіальної дисфункції. Метод тканинної доплерографії дає можливість оцінити поздовжній рух стінок лівого і правого шлуночків. Пікові систолічні міокардіальні швидкості фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів корелюють з глобальною скоротливістю міокарда. Діастолічний профіль руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів дозволяє оцінити релаксаційні властивості шлуночків серця. Тканинна доплерівська візуалізація фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів відкриває широкі можливості для оцінки поздовжніх рухів стінок обох шлуночків серця. Систолічні швидкості руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів і амплітуда їх рухів корелюють з глобальною скоротливістю шлуночків, що було показано в ряді робіт як в двовимірному, так і в М-режимі [2].

Методом тканинної доплерографії діастолічна функція шлуночків оцінюється за піковими діастолічними швидкостями руху латеральної частини фіброзного кільця мітрального та трикуспідального клапанів в період ранньої

діастолі (E_{мк}' та E_{тк}'), та систоли передсердь (A_{мк}' та A_{тк}'), а також по їх співвідношенню (E'/A'), з урахуванням часу ізовольомічного розслаблення міокарда (IVRT). При порушеннях діастолічної функції величини індексів E'/A' зазвичай знижуються, а час ізовольомічного релаксації лівого шлуночку подовжується [2]. Класично виділяють три типи діастолічної дисфункції шлуночків: I тип – уповільненого розслаблення (гіпертрофічний), котрий характеризується збільшенням швидкості пізнього діастолічного наповнення шлуночків (пік A') та, відповідно, зміною співвідношення E'/A' < 1; II тип – псевдонормалізації, коли відношення 1 < E'/A' < 2, але подовжується час ізовольомічного розслаблення відповідного шлуночка; III тип - рестриктивний – різке переважання піку E' над A' (E'/A' > 2) та укорочення часу IVRT [22]. Діастолічні показники руху фіброзних кілець клапанів визначених методом тканинної доплерографії не залежать від частоти серцевих скорочень, систолічного артеріального тиску і фракції викиду лівого шлуночку, але виявлений зворотній зв'язок цих показників і тимчасової константи релаксації лівого шлуночку. Виникнення і розвиток серцевої недостатності викликає закономірну еволюцію спектра від нормального типу через гіпертрофічний і псевдонормальний до декомпенсованого рестриктивного. Так, для хворих I функціональним класом СН по NYHA характерно уповільнення швидкісних показників піку E' і прискорення показників піку A', а також зниження їх співвідношення до 1,1 ± 0,12. Але для хворих III-IV функціональними класами СН характерні прямо протилежні результати: збільшення швидкісних показників піку E' і уповільнення показників піку A', а величина співвідношення E'/A' зростає до 2,4 ± 0,27, тобто декомпенсованим або, так званий, рестриктивний спектр. В свою чергу у хворих з II функціональним класом СН спектр займає проміжне положення, а значення співвідношення E'/A' сягає 1,27 ± 0,15 і вважається псевдо нормальним [78].

Фундаментальні дослідження зосереджують увагу на ролі в патогенезі СН активації каскаду нейрогормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотелінів, медіаторів симпато-адреналової ситеми, натрійуретичних пептидів,

маркерів запалення. Аналіз літературних джерел вказує на багатоступеневий механізм розвитку СН, за кожен ланку якого відповідає певна кількість біомаркерів. Точніше сказати, існує мультимаркерна теорія патогенезу міокардіальної дисфункції для прогнозування небажаних наслідків та ефективності терапії [8, 9, 18]. Ланку запалення характеризує рівень С-реактивного протеїну, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни-1,6,18. За пошкодження кардіоміоцитів відповідає підвищення продукції серцевого тропоніну I і T, міокардіальна фракція креатинфосфокінази, міозин кіназа I. Сироватковий рівень мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та його стабільного метаболіту N-термінального мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) свідчать про міокардіальний стресс [91, 93, 94].

Важливим патогенетичним механізмом розвитку міокардіальної дисфункції є прогресування кардіального фіброзу, пряму участь в якому приймає білок галектин-3. Загалом галектин-3 відноситься до сімейства S-лектинів, що за хімічною будовою є невеликими розчинними білками з Ca^{2+} незалежною спорідненістю до лактозаміну та β -галактозиду і приймають участь у багатьох процесах в організмі людини, як фізіологічних так і патологічних, серед яких ключовими є запалення та фіброз, що сприяє прогресуванню патофізіологічних механізмів при СН [12].

Вміст різних членів сімейства лектинів нерівномірно представлений в клітинах і тканинах організму людини. Найбільша кількість галектину-3 міститься в тканинах легенів, селезінки, шлунка, товстої кишки, наднирників, матки, яєчників. Значно менший рівень галектину-3 міститься в тканинах нирок, серця, головного мозку, підшлункової залози та печінки [100, 115].

При патологічних процесах рівень експресії галектина-3 може суттєво змінюватись. Встановлено, що експресія галектину-3 практично відсутня у здорових людей, а на пікові запалення та фіброзу є максимальною. Тому регулярне визначення показника може стати корисним для виявлення пацієнтів з високим ризиком декомпенсації або неблагоприємного прогнозу та вироблення оптимальної тактики ведення хворих. В теперішній час по даним літератури

узагальнені останні досягнення в галузі дослідження галектину-3 з акцентом на його роль в розвитку СН, прогресуванні фіброзу передсердь, ремоделюванні міокарда [11, 99].

Роль галектину-3 в патологічних процесах в міокарді вперше вивчалась в дослідженнях на експериментальних тваринах. Автори досліджували відповідний ген при важкій гіпертонії з ураженням органів мішеней та при СН. Галектин-3 був самим сильним з регульованих генів, експресія котрого при декомпенсації серцевої діяльності зростала більше ніж у п'ять разів, порівняно із компенсованим серцем [118].

На експериментальній моделі СН у щурів була виявлена виражена інфільтрація макрофагами та надлишок вмісту галектину-3 в ділянках фіброза. Аналогічні результати були виявлені при вивченні біоптатів людського серця при гострому інфаркті міокарда, особливо при зниженій фракції викиду лівого шлуночку. Дослідники встановили безпосередній зв'язок галектину-3 з процесами фіброзування шляхом експерименту, а саме інтраперикардіальне введення данного біомаркеру здоровим особинам щурів призводило до зниження фракції викиду, збільшення маси міокарда та значному розростанню колагену I в кардіоміоцитах порівняно з інфузією плацебо. Крім того, підвищений рівень данного біомаркеру виявлявся вже при початкових стадіях СН без наявної гіпертрофії міокарда. Базуючись на отриманих даних автори прийшли до висновку, що вказаний біомаркер слід розглядати як нову мішень для розуміння патогенезу СН [156].

За рекомендаціями Американської колегії кардіологів (ACC)/Американської асоціації серця (AHA) доцільним є визначення рівня галектину-3, як прогностичного маркеру ризику прогресування СН вже на стадії наявності структурних змін в міокарді без клінічної маніфестації СН замість стадії C - структурні зміни з клінічними проявами СН [82, 119].

Явища фіброзу та рубцювання є ключовими процесами в ремоделюванні серця. Галектин-3 приймає активну участь в процесах фіброзування. Фібробласти, міофібробласти та макрофаги є важливими клітинами в ініціації та

прогресуванні рубцевої тканини [119].

Багаточисельні дослідження висвітлюють участь галектину-3 в патофізіології СН, його стимулюючий вплив на міграцію макрофагів, проліферацію фібробластів та розвиток фіброзу, підвищення його вмісту в гіпертрофованому міокарді. Ці спостереження особливо актуальні, тому що гіпертрофія та ремоделювання серця є важливими факторами, що визначають клінічний перебіг, прогресування та прогноз серцево-судинних захворювань [142].

На сьогодні опублікована багато досліджень галектину-3 при серцево-судинній патології, але всі вони стосуються дорослої популяції пацієнтів. Перше клінічне дослідження в якому паралельно з визначенням NT-proBNP визначали рівень галектину-3 було проведене з участю 599 пацієнтів з симптомами гострої задишки, що поступали у відділення невідкладної допомоги. У третини з них було виявлено важку ступінь СН, а рівень галектину-3 у них продемонстрував прогностичну цінність у визначенні рецидиву СН та смертності у хворих протягом 60 днів. Між рівнем NT-proBNP та галектином відмічався певний синергізм, оскільки одночасно високий рівень обох показників асоціювався з неблагоприятними наслідками захворювання [143].

Групою вчених на чолі з C.R. de Filippi вивчався діапазон вмісту галектину-3 в сироватці крові, який за їх даними коливався в межах від 0,96 до 130 нг/мл. Середнє нормальне значення вмісту даного біомаркеру без ознак СН було визначено, як 1,092 нг/мл. По даним дослідження нижній квартиль для показника <12,0 нг/мл, при котрому рівень смертності при СН становить 10,3 %, тоді як при верхньому квартилі >22,3 нг/мл рівень смертності хворих з СН зростав до 32,5 % випадків [87].

В 2000-2003 роках в дослідженні DEAL-HF вивчали рівень галектину-3 у 232 хворих при хронічній СН III-IV функціонального класу по NYHA. Первинними кінцевими точками дослідження було смерть або повторна госпіталізація з приводу прогресування СН протягом 12 місяців. Результати встановили, що більш високі рівні галектину-3 асоціювались із збільшенням віку,

погіршенням функціонального стану нирок, зниженням індексу маси тіла та високим рівнем NT-proBNP. Високий рівень галектину-3 залишався незалежним предиктором смертності у хворих з хронічною СН [159].

Вивчення прогностичної цінності галектину-3 у хворих з хронічною СН продовжувалось в дослідженні COACH. Групою дослідників визначали даний біомаркер у 592 хворих із СН II- IV функціонального класу по NYHA та фракцією викиду лівого шлуночка <35 %. Дослідження проводилось з урахуванням загальної смертності та прогресування захворювання. Аналіз результатів продемонстрував виражену прогностичну цінність незалежно від інших факторів ризику, включно вік, стать, рівень натрійуретичного пептиду та функціонального стану нирок пацієнтів. Враховуючи важливу роль галектину-3 в прогресуванні серцевого фіброзу, на основі статистичного аналізу даних встановлено, що даний маркер є більш потужним предиктором прогресування СН та летальних наслідків, ніж NT-proBNP [166].

На сьогодні існують високочутливі тест-системи імуноферментного аналізу, котрі дозволяють визначати різні концентрації галектину-3 в сироватці крові, від найменших рівнів на фоні СН ще до виникнення структурних змін в міокарді так і на фоні ознак ремоделювання камер серця.

Слід зазначити, що більшість відомих біомаркерів, такі як тропоніни, С-реактивний протеїн, міокардіальна фракція креатинфосфокінази, NT-proBNP потрапляють в кров в результаті патологічного процесу, тобто представляють собою наслідок, а не причину пошкодження і розглядаються, як показник патологічного процесу. В свою чергу, позаклітинний галектин-3 відіграє причинну роль в процесах ремоделювання, тому може розглядатися як майбутня терапевтична мішень [100].

Потенціал клінічного застосування галектину-3 зростає з часом, так як багато досліджень асоціюють високий рівень даного показника з важким перебігом та прогресуванням СН, з процесами запалення та фіброзоутворення. Галектин-3 сприяє розвитку цирозу печінки, ідіопатичного фіброзу паренхіми легень. На моделях на тваринах описано підвищення рівня галектину-3 при

печінковому, нирковому та кардіальному фіброзі [169].

Більш детальне вивчення ролі галектину-3 в серцевому ремоделюванні виявило, що даний білок локалізується саме в ділянках фіброза поряд з фібробластами та макрофагами. Зв'язаний з антитілами галектин-3 візуалізувався переважно в фіброзних ділянках, що є свідченням того, що він зв'язується з позаклітинними білками. Крім того, рекомбінантний галектин-3 виявився причиною розповсюдження колагену та фібробластів в культурі серцевої тканини. Галектин-3 сприяє міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагену не лише в кардіоміоцитах, але і в нирковій паренхімі. На сьогодні відомим є той факт, що порушення функції нирок відіграє важливу роль в патогенезі СН та є предиктором несприятливих наслідків захворювання [116].

Вивчається зв'язок галектина-3 з одними з найважливішими факторами хронічної СН, а саме з окисним та нітрозилуючим стресом. Окисний стрес-це дисбаланс між активними формами кисню та антиоксидантним захистом. Причому найбільш патогенними по відношенню до окислення багатьох біологічних субстратів є супероксид радикал, гідроксил-радикал та окисленні ліпопротеїни низької щільності. Відомо, що галектин-3 активує рецепторне захоплення окислених ліпопротеїнів низької щільності та їх позаклітинне окислення. Проведені дослідження та кореляційний аналіз пари галектин-3 та окислених ліпопротеїнів низької щільності виявили середньої сили достовірні позитивні зв'язки. Окисленні ліпопротеїни низької щільності проявляють безліч біохімічних ефектів, а саме синтез цитокінів, факторів росту, апоптозу, ендотеліальної дисфункції, фіброза міокарда при СН [67].

В останні роки вивчається значення нітрозилуючого міокардіального стресу в патогенезі СН. Даний стан розвивається при надлишковому утворенні в клітинах міокарду радикала оксида азота, котрий утворює найбільш сильний окислювач біологічних структур – пероксинитрит, що сприяє утворенню 3-нітрозину, як маркеру клітинного нітрозилуючого стресу. В ряді досліджень встановлено, що вміст галектину-3 в сироватці крові сильно позитивно корелює з рівнем 3-нітрозину. Отримані дані дають можливість вважати, що галектин-3

активує позаклітинний міокардіальний нитрозилюючий стрес опосередковано, через його здатність вивільняти супероксид радикал з мітохондрій [67].

Історично, лікування СН у дітей диктувалось даними, що отримані при дослідженнях у дорослих, клінічним досвідом та немасштабними даними отриманими в дитячій практиці. В теперішній час основними джерелами, що регламентують стратегію лікування СН у дітей є наказ МОЗ України №362 від 19.07.2005 року «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей», настанова Канадського кардіоваскулярного товариства 2013 року (Presentation, Diagnosis and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines) та Асоціації трансплантації серця та легень 2004 року (International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children) [58, 92, 110].

Перш за все, треба виявити причину, що була предиктором розвитку СН, та розробити стратегію лікування основного захворювання. У всіх випадках, коли СН зумовлена структурною патологією серця, перевагу слід віддавати хірургічній корекції захворювання, яка сприятиме поліпшенню функції серця [44].

Особливості СН на фоні ВВС та вікові аспекти таких пацієнтів обумовлюють особливості дієтотерапії. У немовлят та дітей раннього віку, з метою забезпечення енергетичних потреб організму, у відносно невеликому об'ємі харчування рекомендують використовувати частіші годування невеликими порціями, адаптовані суміші з підвищеною калорійністю, іноді, виникає потреба безперервного харчування через назогастральний зонд. У харчуванні дітей більш старшого віку та симптомами СН рекомендують використовувати продукти, в яких підвищений вміст калію, а починаючи з ІА ступеня обмежують вживання кухонної солі до 2-4 г на добу, в разі ІІБ-ІІІ ступенів – до 1-1,5 г/добу. Діти мають вживати таку кількість рідини, яка була виділена за попередню добу. За сучасними уявленнями, недопустиме обмеження кількості рідини більше ніж на 50 % від добової фізіологічної потреби. Слід

зауважити, що у хворих з ціанотичними вадами серця, для яких типові порушення реологічних властивостей крові на фоні поліцитемії та поліглобулії і високий ризик тромбоутворення, доцільно призначати адекватний віку питний режим [33, 57, 69].

Головною метою в медикаментозному лікуванні міокардіальної дисфункції є збільшення серцевого викиду та тканинної перфузії, але при цьому знижувати потребу міокарда в кисні. Дана мета досягається зменшенням зусиль, що необхідні серцю для створення адекватного викиду (постнавантаження) та зменшенням об'ємного наповнення камер серця (переднавантаження). За сучасними уявленнями даним вимогам відповідають наступні класи препаратів: діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), β -адреноблокатори [13, 26, 132].

Діуретики зменшують переднавантаження серця й рекомендовані при симптомах застійної СН. Найчастіше застосовують петльовий діуретик фуросемід при гострій та хронічній СН та антагоніст альдостерону спіронолактон при хронічній СН. Використання діуретиків потребує регулярного контролю артеріального тиску та концентрації електролітів крові. Якщо необхідно підсилити дію фуросеміду ефективним є паралельне призначення гідрохлоротіазиду. При тривалому застосуванні калійнезберігаючих діуретиків може знадобитися додаткове використання препаратів калію, окрім випадків їх комбінування з інгібіторами АПФ чи блокаторами рецепторів ангіотензину-II [157]. Перспективним є застосування у дітей петльового діуретика з калійзберігаючими властивостями – торасеміду. В дослідженні Н. Senzaki et al. торасемід у дітей із ВВС та кардіоміопатіями, що супроводжувалися хронічною СН, сприяв ефективному збільшенню скоротливої здатності лівого шлуночка, зменшенню ступеня СН та зниженню концентрації NT-proBNP в крові хворих, не впливаючи на рівень калію та натрію в сироватці крові [108].

Препарати з класу β -адреноблокаторів показані при середній та тяжкій систолічній дисфункції у дітей із хронічною СН. Препарати цієї групи сприяють зменшенню потреби міокарда в кисні, запобігаючи міокардіосклерозу,

збільшенню часу діастолі, зумовлюючи більш ефективне діастолічне наповнення лівого шлуночку і поліпшуючи цим серцевий викид [88, 190]. За даними Shaddy R. E. et al. (2007), карведілол при систолічній дисфункції зменшує летальність та частоту потреби в трансплантації серця, поліпшує клінічну картину та ехокардіографічні показники у дітей із СН, особливо при захворюваннях міокарда ЛШ, проте не є ефективним при системному правому шлуночку у дітей із вродженою вадою серця [97].

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину-II при хронічній СН знижують постнавантаження на серце, запобігають міокардіосклерозу та гіпертрофії міокарда лівого шлуночку. Зазвичай їх призначають у комбінації з діуретиками для підтримувальної терапії СН на фоні відміни інотропних препаратів. Максимальна доза підбирається індивідуально, шляхом титрування протягом 3-10 днів. Підвищення концентрації креатиніну сироватки крові більш ніж на 50% є показанням для зниження дози або відміни препаратів. У дітей перших 4 місяців життя при використанні інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину-II існує підвищений ризик розвитку нефропатії. Рекомендовано сувору контрацепцію у дівчат фертильного віку через тератогенний ефект препаратів цієї групи [43, 129].

На сьогоднішній день не втратило своєї актуальності застосування дігосину, що належить до класу серцевих глікозидів та має багатогранну дію. Дигосин інгібує Na^+/K^+ -АТФ-азу кардіоміоцитів, яка опосередковано блокує помпи, що виводять іони Ca^{++} з клітини. При цьому збільшується внутрішньоклітинна концентрація кальцію, завдяки чому стимулюється скоротливість міокарда. Препарат частково блокує симпатичний вплив на серце, знижуючи частоту серцевих скорочень і зменшуючи потребу міокарда в кисні тобто діє подібно до β -адреноблокаторів. Доказової бази щодо використання дигосину у дітей із хронічною СН немає. У дорослих пацієнтів рекомендований при хронічній СН класу II-IV за класифікацією NYHA та значенні фракції викиду лівого шлуночку $< 40\%$ при непереносимості β -адреноблокаторів. За неефективності комбінацій β -адреноблокатор та інгібітор АПФ або блокатор

рецепторів ангіотензину II в поєднанні із спіронолактоном призначається для зниження частоти госпіталізацій з приводу СН, але не впливає на ризик смерті, зменшення симптомів. Потрібен систематичний контроль концентрації калію крові, функції нирок, проведення електрокардіографії [13, 50].

Препарати з кардіометаболічною дією показані як при гострій СН, так і при хронічній СН для поліпшення метаболізму кардіоміоцитів, що, згідно з результатами багатьох досліджень, проявляється поліпшенням функціонування міокарда шлуночків. Левокарнітин є головним кофактором обміну жирних кислот у серці, печінці та скелетних м'язах, відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх β -окиснення до ацетил-КоА з подальшим утворенням молекули АТФ [4, 36, 101]. Сприяє виведенню метаболітів і токсичних речовин із цитоплазми кардіоміоцитів, поліпшує метаболічні процеси. Препарат чинить кардіопротекторну дію, зменшує ішемію міокарда [197]. V.M. Azevedo et al. показали, що левокарнітин у дозі 100 мг/кг/день у дітей із хронічній СН на фоні ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії поліпшував ехо-кардіографічні параметри скоротливої здатності лівого шлуночку. Іншими дослідниками аналізувалась трирічна виживаність пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю спричиненою дилатаційною кардіоміопатією з використанням в схемі лікування L-карнітину чи плацебо. Аналіз за методом Каплана-Мейера показав, що виживаність пацієнтів була статистично значимою ($p < 0,04$) на користь групи пацієнтів, котрі приймали L-карнітин, а даний препарат має значний потенціал для довгострокового лікування пацієнтів з СН [44].

Таким чином, проблема вдосконалення діагностики, своєчасного хірургічного лікування та реабілітації хворих після оперативної корекції ВВС залишається актуальним напрямком в галузі дитячої кардіології. Не з'ясовано особливості патогенетичних механізмів формування міокардіальної дисфункції у дітей та методи її фармакотерапії. Дослідження серед дитячої популяції є малочисельними і потребують подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Робота була виконана на кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на базі педіатричного відділення №1 (кардіоревматологічний профіль) Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

На етапі відбору дітей до основної групи опрацьовувались їх амбулаторні картки та історії хвороби. Під час оцінки стану пацієнта проводилось опитування на наявність скарг, вивчався анамнез життя та захворювання. Об'єктивне обстеження у хворих дітей проводили за загальновизнаними методиками, які враховували наявність та відсутність таких синдромів, як кардіалгічний, синдром серцевої недостатності, гіпертензивний, синдром порушення ритму та провідності, синдром легеневої гіпертензії. До лабораторних обстежень увійшли загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні дослідження. До програми обстеження хворих також увійшли інструментальні методи діагностики. Всі отримані дані об'єктивних та суб'єктивних методів та дані допоміжних досліджень були занесені в реєстраційну карту, яку було спеціально розроблено для роботи.

Верифікацію діагнозу ВВС та СН проводили згідно наказу МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей», наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим з вродженими вадами серця» із урахуванням класифікації СН для пацієнтів дитячого віку Н.О. Белоконь (1987 р.) та даних керівництва Європейської асоціації кардіологів для лікування та діагностики хронічної серцевої недостатності (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure) (2008 р.).

Критерії включення в основну групу:

- 1) Діти віком від 1 місяця до 17 років з ВВС після оперативної корекції.

2) Діти з ВВС, у яких виконана повна реконструкція анатомічних дефектів.

3) Діти з ВВС із збагаченням малого кола кровообігу (МКК) – дефект міжпередсердної (ДМПП) та міжшлуночкової перетинки (ДМШП).

4) Діти з ВВС із збідненням МКК – тетрада Фалло (ТФ), тетрадний тип подвійного відходження магістральних судин від правого шлуночка (ПВМС ПШ).

5) Діти з ВВС із збідненням системного кровообігу – коарктація аорти (КА), вроджений стеноз аорти (СА).

6) Діти з післяопераційним стажем більше 1 місяця.

У дослідження не увійшли діти з іншими анатомічними варіантами ВВС та хворі, у яких неможлива радикальна корекція вади серця.

Критерії виключення:

1) гострі та хронічні гнійно-запальні захворювання;

2) патологія міокарда запального характеру: ревматичні та неревматичні кардити в анамнезі;

3) патологія міокарда незапального характеру: первинні та вторинні кардіоміопатії;

4) діти з ожирінням (індекс маси тіла > 97 перцентиля для певного віку і статі);

5) виникнення рецидиву ВВС (відновлення внутрішньосерцевих шунтів, обструкції анастомозів, рестенозування шляхів відтоку, що є показом для повторних оперативних втручань);

6) діти з ВВС, які на момент дослідження отримувала препарати з позитивною інотропною дією та вживали лікарські засоби, які не передбачені наказом МОЗ України № 362 від 19.07. 2005 р. (Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей).

Перед початком дослідження отримували згоду пацієнта та його батьків на участь у дослідженні з дотриманням положень з конвенції ООН про права дитини. Матеріали дисертації вивчені на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова протокол № 6, від 14.05.2015 року. В результаті проведеної експертизи встановлено, що матеріали дослідження не заперечують

основним біотичним нормам Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України і можуть бути використані в науковій роботі.

Для вирішення поставлених задач нами обстежено 184 хворих дітей з ВВС після оперативної корекції у віці від 1 місяця до 17 років. Середній вік обстежених склав $9,54 \pm 0,36$ роки. В групу спостереження увійшло 93 хлопчика ($50,54 \pm 3,68$ % від загальної кількості обстежених дітей) та 91 дівчинка ($49,46 \pm 3,68$ %). Розподіл обстежених дітей на вікові групи був наступним: від 1 місяця до 1 року - 7 ($3,80 \pm 1,41$ %), від 1 до 7 років - 63 ($34,24 \pm 3,50$ %), від 8 до 12 років – 58 ($31,52 \pm 3,43$ %), від 13-18 років – 56 ($30,43 \pm 3,39$ %). Періодизація вікових груп проводилась за рекомендаціями В.Г. Майданника [Майданник В.Г., Чеботарьова В.Д.]. Усі вікові групи включали в себе дітей обох статей: в групі від 1 місяця до 1 року - 3 хлопчика (3,23%) та 4 дівчинки (4,4%), від 1 до 7 років - 31 хлопчик (33,33%) та 32 дівчинки (35,16%), від 8 до 12 років – 32 хлопчика (34,41%) та 26 дівчаток (28,57%), від 13 до 18 років – 27 хлопчиків (29,03%) та 29 дівчат (31,87%). Для формування контрольної групи обстежено 40 практично здорових дітей від 9 місяців до 18 років (середній вік $9,44 \pm 0,71$ р.), серед яких було 21 хлопчик ($52,5 \pm 7,9$ %) та 19 дівчаток ($47,5 \pm 7,9$ %) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю

Вік (роки)	Основна група, n=184				Здорові діти, n=40			
	Хлопчики		Дівчатка		Хлопчики		Дівчатка	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1	3	3,23	4	4,40	1	2,50	1	2,50
1 – 7	31	33,33*	32	35,16*	7	17,5*	7	17,50*
8 – 12	32	34,41*	26	28,57*	7	17,5*	5	12,50*
13 – 18	27	29,03*	29	31,87*	6	15,00*	6	15,00*
Всього	93	50,54	91	49,46	21	52,50	19	47,50

Примітка.* – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей до 1 року.

В контрольну групу включали практично здорових дітей, фізичний розвиток яких відповідав віку, за умов відсутності скарг та об'єктивних ознак хронічних захворювань, без змін у клініко-лабораторних показниках, інструментальних дослідженнях, без патології міокарда в катамнезі та відсутністю гострого інфекційного захворювання (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Показники загального аналізу крові у дітей контрольної групи

Показники	Здорові діти, n=40
	M±m
Гемоглобін, г/л	124,23±1,06
Еритроцити, 10^{12} /л	3,95±0,04
Лейкоцити, 10^9 /л	5,26±0,14
ШОЕ, мм/год.	7,60±0,42

Серед дітей контрольної групи не відмічалось зрушень в біохімічних показниках, які характеризують електролітний склад крові та активність запального процесу, їх рівень знаходився в межах референтних значень (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Електролітний склад та показники запальної активності сироватки у дітей контрольної групи

Показники	Калій, ммоль/л	Натрій, ммоль/л	С-реактивний протеїн, мг/л	Серомукоїд, од.опт. щіл.
Здорові діти, n=40	M±m			
	4,33±0,08	140,53±0,52	6,46±0,25	0,19±0,003

У дітей контрольної групи по даним електрокардіограми не відмічалось порушень ритму та провідності, ознак гіпертрофії та пошкодження міокарда.

Всім дітям з контрольної групи проводилось ехокардіографічне дослідження для виключення вроджених та набутих вад серця та патології міокарда (табл. 2.4).

Показники даних ехокардіографії в М- та В-режимах та трансмітрального і транстрикуспідального кровотоків в режимі імпульсно-хвильового доплера у дітей контрольної групи

Показники	До 1 р. n=2	1-7 р. n=14	8-12 р. n=12	13-18р. n=12	Всього n=40
КДРлш, см	2,00±0,14	3,56±0,08**	3,96±0,10**	4,82±0,10*	3,98±0,12
КСРлш, см	1,32±0,03	2,20±0,07**	2,50±0,06**	2,89±0,08**	2,45±0,07
ТЗСЛШД, см	0,42±0,01	0,66±0,01**	0,76±0,01**	0,86±0,01**	0,74±0,02
ТМШПД, см	0,44±0,02	0,69±0,01**	0,79±0,01**	0,89±0,03**	0,77±0,02
ФВлш, %	69,00±2,83	69,21±1,18	67,33±0,10**	70,50±1,35*	69,03±0,64
Емк, см/с	77,00±2,83	98,93±1,69**	101,50±1,82	99,92±2,19	98,90±1,27
Амк, см/с	61,5±0,71	58,93±2,20	56,17±1,18	55,08±1,63	57,08±0,97
Емк/Амк	1,25±0,03	1,68±0,06**	1,81±0,03	1,83±0,05	1,74±0,03
Етк, см/с	57,50±3,54	73,29±3,33**	77,92±3,85	77,33±3,78	75,10±2,00
Атк, см/с	47,5±6,36	51,43±2,93	50,33±3,12	46,58±2,25	49,45±1,49
Етк/Атк	1,22±0,09	1,43±0,07	1,57±0,06	1,67±0,07	1,53±0,04

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей попередньої вікової групи;
2. ** – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей попередньої вікової групи.

Відбір дітей контрольної групи проводили на базі амбулаторно-діагностичного відділення міської клінічної лікарні «Центр матері та дитини», де вони проходили профілактичний огляд.

2.2 Методи дослідження

Для верифікації діагнозу ВВС застосовані наступні методи дослідження: вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, дані об'єктивного дослідження, комплекс лабораторних (загально-клінічних, біохімічних, імунологічних, генетичних) та інструментальних досліджень.

Враховуючи відмінності гемодинаміки при різних типах ВВС, клінічні прояви вади серця до та після оперативної корекції діти були розподілені на групи, залежно від порушення кровотоку в різних колах кровообігу (збагачення МКК, збіднення МКК, збіднення системного кола кровообігу).

Всі хворі були комплексно обстежені з ретельним та деталізованим збором скарг та проведенням об'єктивного обстеження за загальновизнаною методикою.

Усім досліджуваним дітям проведені загальноприйняті лабораторні обстеження. До загальноклінічних методів належали загальний аналіз крові, біохімічні тести. Біохімічні методи включали в себе дослідження електролітного складу крові з визначенням іонів K^+ та Na^+ в сироватці крові, С-реактивного протеїну, серомукоїду.

В якості маркерів ураження міокарда визначали рівень АсТ та КФК-МВ та маркеру фіброзування галектину-3.

Для визначення креатинфосфокінази – міокардіальної фракції (КФК-МВ) використовували метод імуноінгібування М-субодиниць з послідовним визначенням UV - кінетичним методом, які відповідали вимогам DGKS (Німецького комітету клінічної хімії) та IFCC (Міжнародної федерації клінічної хімії і лабораторної медицини), з допомогою набору для визначення МВ ізофермента креатинфосфокінази та контрольних сироваток з людською КФК-МВ, фірми «Human» (Німеччина). Визначення проводилось на апараті «Humalyzer 2000», фірми «Human» (Німеччина). Метод імунної інгібіції полягав у тому, що специфічні антитіла гальмували активність М субодиниці креатинфосфокінази і не впливали на активність В субодиниці. У зв'язку з тим, що активність ВВ креатинфосфокінази в крові мала, вимірина активність, помножена на коефіцієнт 2, відповідала активності креатинфосфокінази – МВ. Для визначення креатинфосфокінази - МВ користувалися мікрометодом при якому до 25 мкл сироватки крові добавляли 500 мкл ензимного реагенту, перемішували та інкубували при температурі 37°C

протягом 3 хвилин, далі добавляли 125 мкл субстрату знову перемішували та інкубували при температурі 37°C, потім вимірювали екстинцію протягом 1, 2

та 3 хвилин. З різниці екстинції за хвилину отримували середню величину, яку множили на стандартний коефіцієнт – 6666 (при довжині хвилі 340 нм та температурі 37°C) та отримували рівень креатинфосфокінази - МВ в сироватці крові. Згідно даної методики норма КФК – МВ в сироватці крові складала: до 24 Од/л.

Вміст галектину-3 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA; eBioscience, Bender MedSystems, Австрія) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Принцип методу полягає в тому, що моноклональні антитіла до галектину-3 адсорбовані в комірках планшету. Галектин-3 людини, що присутній в зразках або стандартах, зв'язується з антитілами, що сорбовані в комірках планшету. Біотинільовані моноклональні антитіла, що додаються до людського галектину-3, зв'язуються з ним, захопленим сорбованими в комірках першими антитілами. Після інкубації та промивки з комірок видаляється не зв'язаний біотиновий кон'югат антитіл до галектину-3, і в комірки додається кон'югат стрептавідин-пероксидаза, що зв'язується з біотином, що вже попередньо кон'югований з антитілами до галектину-3. Після інкубації та промивки з комірок видаляється не зв'язаний стрептавідиновий кон'югат і в комірки додається субстратний розчин, що взаємодіє з ферментним комплексом з утворенням забарвленого розчину. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації галектину-3, що присутній у зразках. Реакція зупиняється додаванням кислоти у комірки та абсорбція вимірюється на довжині хвилі 450 нм. Концентрація галектину-3 у зразках визначається по стандартній кривій, що побудована на 7 приготованих розведень стандарту галектину-3. Розподіл рівнів галектину-3 здійснювали за допомогою статистичного методу поділу варіаційних рядів на квартилі: I квартиль – менше 5,62 нг/мл, II квартиль – 5,62 – 6,21 нг/мл, III квартиль – 6,22 – 7,73 нг/мл, IV квартиль – більше 7,73 нг/мл. Медіана – 6,22 [2,66 – 22,78] нг/мл.

Усім дітям як контрольної, так і основної групи була проведена електрокардіографія (ЕКГ) за стандартною методикою на апараті «Юкард-200». Запис ЕКГ проводиться в лежачому положенні хворого на спині. На внутрішню

поверхню гомілок і передпліч, у нижній їх третині, за допомогою гумових стрічок накладають 4 електроди. Для поліпшення якості запису попередньо знежирювали шкіру спиртом над місцями накладання електродів. Перед записом встановлювали контрольний вольтаж, що відповідає 10 мм. Спочатку записують ЕКГ в стандартних відведеннях (I, II, III), а потім у підсилених відведеннях від кінцівок (aVR, aVL і aVF) і, нарешті, в грудних відведеннях (V_1 — V_6). У кожному відведенні записують не менше 4 серцевих циклів. ЕКГ реєструють переважно при швидкості руху стрічки 50 мм. с^{-1} . Меншу швидкість (25 мм. с^{-1}) використовують при необхідності запису ЕКГ за більш тривалий час.

Всім дітям проводилась ехокардіографія (ЕХО-КГ) на УЗ-сканері «Philips HDII XE» датчиком від 3,5 до 7 МГц після 15-хвилинного періоду адаптації при постійній температурі в приміщенні. Дослідження виконували при спокійному диханні пацієнта або при неглибокому видосі. Під час проведення ЕХО-КГ дослідження дотримувались правил регламентовані Американською асоціацією з ехокардіографії в 2006 р. (Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography). Ультразвукове сканування проводили в декількох режимах: двовимірна ЕХО-КГ (В-режим), М-режим, доплерехокардіографія (доплерЕХО-КГ).

За допомогою В-режиму реєстрували зображення серця та магістральних судин по довгій та короткій осям в реальному часі. Даний режим дозволяє уточнити анатомію структур серця після оперативної корекції, виміряти розміри порожнин серця, товщину стінок шлуночків, оцінити стан клапанного апарату, підклапанних структур. ЕХо-КГ дослідження здійснювали з наступних стандартних позицій: парастернальний доступ, апікальний, субкостальний та супрастернальний доступи.

Дослідження в М-режимі проводили з лівого парастернального доступу по довгій осі серця. Вказаний режим додатково використовувався для оцінки розмірів камер серця, товщини стінок шлуночків та стану клапанного апарату

серця, а також для оцінки систолічної функції лівого шлуночка за методами Teicholtz.

За допомогою М-режиму досліджували систолічну екскурсію площини трикуспідального клапана - TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), що відображає поздовжню скоротливість правого шлуночку. Курсор направлявся від верхівки ПШ до латеральної частини фіброзного кільця ТК. Різниця між положенням площини ТК під час систоли та діастолі, виражена в сантиметрах дорівнювала амплітуді TAPSE.

При проведенні доплерЕХО-КГ використовували наступні варіанти доплера: імпульснохвильовий, безперервнохвильовий, кольоровий, тканинний доплер в імпульснохвильовому режимі.

За допомогою імпульсного доплеру оцінювали потік через мітральний та трикуспідальний клапани, що дозволяло оцінити діастолічну функцію обох шлуночків серця. Дослідження проводили з апікальної позиції. Основні параметри, що визначались: Емк та Етк – раннє діастолічне наповнення лівого та правого шлуночків відповідно, Амк та Атк – відповідають пізньому діастолічному наповненню лівого та правого шлуночків. Співвідношення швидкостей Е/А в нормі ≥ 1 . Оцінюючи результати співвідношення Е/А класично виділяли три типи діастолічної дисфункції: тип І (уповільненого розслаблення) – $E/A < 1$; тип ІІ (псевдонормалізації) – відношення Е/А відповідає нормальним показникам, але подовжується час ізовольомічного розслаблення відповідного шлуночка (IVRT) та час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT); тип ІІІ (рестриктивний) – різке переважання піку Е над А ($E/A > 2$), укорочення часу IVRT та DT.

Режим безперервно хвильового доплеру дозволяв оцінити залишкові градієнти на місті корекції анатомічних дефектів, шляхом використання формули модифікованого рівняння Бернуллі:

$$PG = 4 \cdot V^2, \quad (2.1)$$

де PG – різниця або градієнт тиску,

V – швидкість кровотоку.

Використання кольорового доплеру дозволяло виявляти патологічні кровотоки, в тому числі потоки решунтування прооперованих дефектів. Застосування даної методики дозволяло провести відбір пацієнтів для дослідження без відновлення внутрішньосерцевих шунтів.

Для кількісної оцінки систолічної та діастолічної функції лівого та правого шлуночків використовували тканинну доплерографію (ТД). Дана методика оцінює швидкості руху міокарда в графічному відображенні. Дослідження проводили з верхівкового доступу, контрольним об'ємом 6-8 мм, що розташований в центрі регіону, що досліджується (в нашому випадку на рівні базальних сегментів лівого та правого шлуночків – латеральна частина мітрального та трикуспідального клапанів, базальна частина міжшлуночкової перетинки). Реєстрацію проводили в трьох послідовних кардіоциклах при спокійному диханні пацієнта або під час короткої затримки дихання, для мінімізації фізіологічних коливань швидкостей міокарда.

Доплерограма руху міокарда складається з трьох піків: систолічного та двох діастолічних направлених протилежно один до одного (рис.2.1).

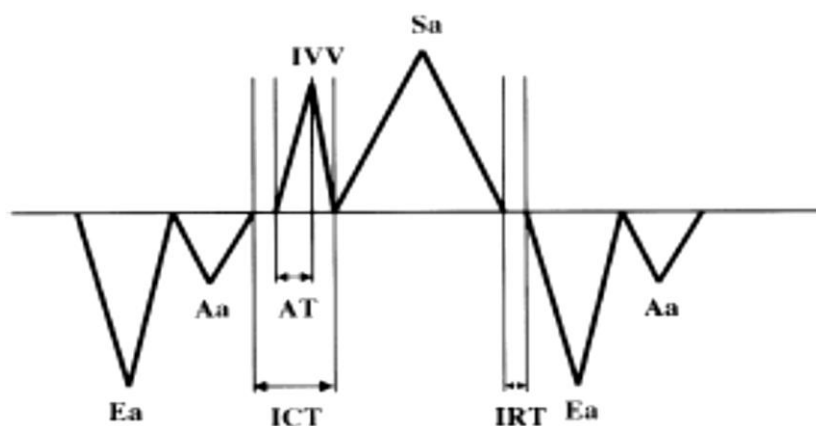


Рис. 2.1 Приклад імпульснохвильової доплерограми.

Пік, що розташований вище нульової відмітки (S_a) відповідає систолічній швидкості структури, що досліджується. Піки нижче нульової відмітки нагадують перекинутий трансмітральний потік: E_a – раннє-діастолічний рух, A_a – рух досліджуваної структури в систолу передсердь. При реєстрації доплерограми проводився розрахунок і деяких часових показників: час ізоволюмічного скорочення (ICT) та розслаблення (IRT). Оскільки в нашому дослідженні ми визначали швидкості рухи фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів, то вони традиційно позначались буквою з штрихом: S' , E' , A' . Оцінка руху фіброзного кільця мітрального клапану дозволяє судити про глобальний рух лівого шлуночка, тристулкового клапана – про глобальний рух правого шлуночка. Зниження швидкості S' відносно вікових показників відображає систолічну дисфункцію міокарда. При патології міокарда зниження амплітуди максимальної систолічної швидкості можуть передувати зниженню ФВ, що традиційно використовується для визначення глобальної скоротливості міокарда. Отримана величина раннєдіастолічного руху (E') при СН зменшується в 1,3-1,5 рази відносно вікових показників. Співвідношення E'/A' відображає діастолічну функцію міокарда. В нормі співвідношення $E'/A' > 1$. Крім зазначених показників визначалось співвідношення E'/E' . При СН даний індекс збільшується відносно нормативних показників і є індикатором тиску наповнення лівого шлуночку та відображає порушення діастолічної функції міокарда.

Методи статистичної обробки матеріалу

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869), належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України). За величинами ексцесу та асиметрії визначали характер розподілу отриманих даних (пара- чи непараметричний), застосовували метод варіаційної статистики (M , SD , m , $\min - \max$) [40]. Для оцінки достовірності різниці між статистичними групами (незалежні вибірки) використовували для параметричних даних критерій Стюдента (Student test), для непараметричних даних – U-критерій Мана-Уїтні (Mann-Whitney), а для даних, що представлені у

відсотках – точний метод Фішера. Достовірними вважали значення $p < 0,05$ [74]. Для кількісної оцінки подій розраховували показник відношення ризиків та його 95% довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 % [5].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ

На проспективному етапі обстежено 184 дитини з ВВС, яким була проведена радикальна корекція анатомічних дефектів. Середній вік обстежених дітей становив $9,54 \pm 0,36$ років (рис. 3.1). З наведеного малюнку видно, що переважна більшість дітей була дошкільного та молодшого шкільного віку. Однак, майже третина обстежених хворих представлена дітьми старшої вікової категорії, а саме, періоду пубертату. По даним літератури, через сучасні досягнення в кардіохірургічній галузі та вдосконалення методів медикаментозної підтримки, помітно зросла популяція пацієнтів з ВВС серед дорослого населення. Сьогодні, при вчасно проведеній оперативній корекції вади серця, до підліткового віку доживає 95 % пацієнтів [27] .

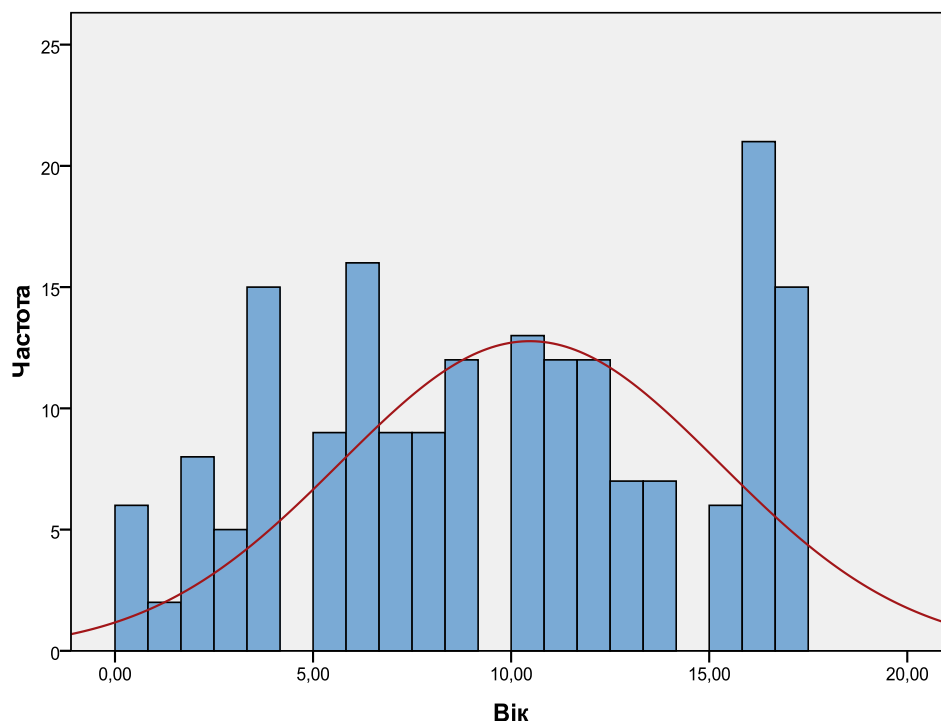


Рис. 3.1. Розподіл дітей з ВВС за віком.

Розподіл обстежених дітей за статтю суттєво не відрізнявся – 93 (50,54 %)

хлопчика та 91 (49,46 %) дівчинка.

Проведений аналіз структури ВВС залежно від типу порушення гемодинаміки в різних колах кровообігу. Встановлено, що в структурі прооперованих дітей з ВВС достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічаються вади із збагаченням МКК – 119 дітей ($64,67 \pm 3,52$ %), значно рідше зустрічалися вади із гіповолемією МКК – 35 дітей ($19,02 \pm 2,89$ %) та серцеві аномалії із зменшеним кровопостачанням системного кола кровообігу – 30 дітей ($16,00 \pm 2,72$ %) (рис. 3.2).

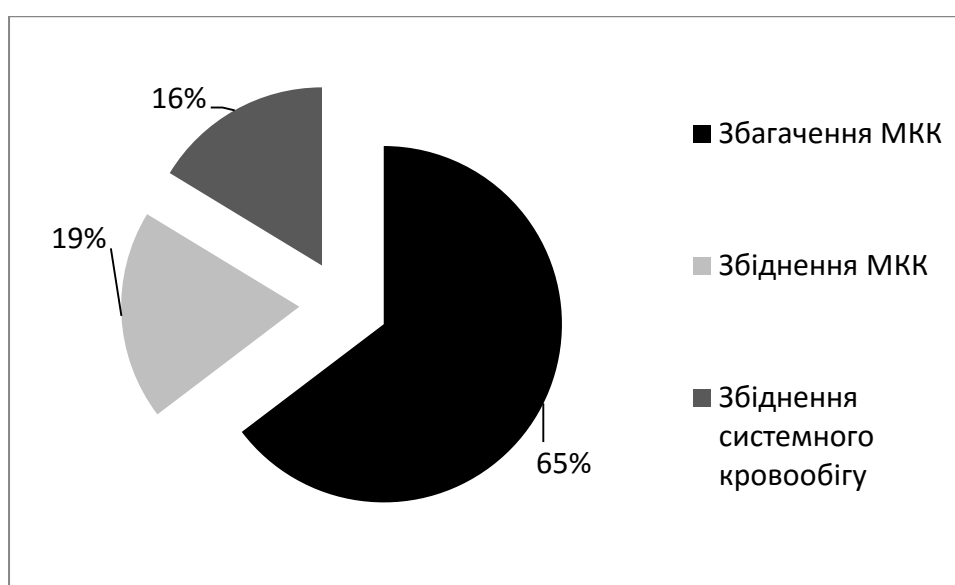


Рис. 3.2. Структура ВВС у обстежених дітей після оперативної корекції.

Група із збагаченням МКК представлена шунтовими вадами із перевантаженням лівого шлуночку, а саме ДМШП – 66 дітей ($55,46 \pm 4,56$ % від ВВС із збагаченням МКК) та з перевантаженням правого шлуночку при ізольованому ДМПП – 53 дітей ($44,54 \pm 4,56$ % від ВВС із збагаченням МКК). Група ВВС із збідненням МКК представлена вадю конотрункуса – ТФ ($80,00 \pm 6,76$ %) та ПВМС ПШ ($20,00 \pm 6,76$ %). В останню групу увійшли діти з ВВС після оперативної корекції КА та вродженого СА – $86,67 \pm 6,21$ % та $13,33 \pm 6,21$ %, відповідно.

Розподіл дітей з ВВС залежно від типу порушень гемодинаміки

представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції в залежності від типу порушення гемодинаміки

Тип порушення гемодинаміки при ВВС	Всі діти з ВВС, n=184		Хлопчики, n=93		Дівчата, n=91	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Збагачення МКК	119	64,67±3,52*	55	29,89±4,75*	64	34,78±4,99*
Збіднення МКК	35	19,02±2,89	18	9,78±3,08	17	9,24±3,04
Збіднення системного кровообігу	30	16,31±2,72	20	10,87±3,23	10	5,44±2,38

Примітка. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей із різними гемодинамічними типами ВВС.

Встановлено, що групи обстежених дітей з ВВС після оперативної корекції представлені особами обох статей. При вадах із збагаченням МКК переважали дівчата - 64 (34,78±4,99 %) дітей над хлопчиками – 55 (29,89±4,75 %) дітей, при ВВС із збідненням МКК розподіл за статтю був рівномірним – 18 хлопчиків (9,78±3,08 %) та 17 дівчаток (9,24±3,04 %), при серцевих аномаліях із зменшенням кровопостачання системного кола переважали хлопчики – 20 (10,87±3,23 %) дітей над дівчатами – 10 (5,44±2,38 %).

При аналізі вікового розподілу дітей серед різних гемодинамічних варіантів ВВС було встановлено, що найбільша кількість дітей була виявлена у групах дітей старше 1 року, незалежно від типу порушення гемодинаміки (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Розподіл дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції
в залежності від віку та типу порушення гемодинаміки**

Вік обстежених дітей (роки)	ВВС із збагаченням МКК, n=119		ВВС із збідненням МКК, n=35		ВВС із збідненням системного кровообігу, n=30	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
< 1, n=7	4	3,36±1,65	-	-	3	10,00±5,48
1-7, n=63	37	31,09±4,24	15	42,86±8,36	11	36,67±8,80
8-12, n=58	40	33,61±4,33	8	22,86±7,10	10	33,33±8,61
13-18, n=56	38	31,93±4,27	12	34,29±8,02	6	20,00±7,30

Всі діти з групи обстежених пацієнтів спостерігались в післяопераційному періоді. Тривалість даного періоду була різною і коливалась в межах від 1 місяця до 15,3 років. При детальному аналізі встановлено, що діти з післяопераційним катамнезом до 5 років переважали в групі з ВВС із збідненням системного кровообігу, а з післяопераційним стажем більше 5 років в групі з ВВС із гіповолемією МКК ($p<0,01$). В загальній групі обстежених, розподіл дітей залежно від тривалості періоду після оперативної корекції був рівномірним – по 92 (50,00 %) дітей (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Показники тривалості післяопераційного катамнезу у дітей з
вродженими вадами серця**

Тип ВВС	Післяопераційний катамнез			
	До 5 років, n=92		Більше 5 років, n=92	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Збагачення МКК, n=119	62	52,10±5,21	57	47,90±5,21
Збіднення МКК, n=35	11	31,43±4,84	24	68,57±4,84*
Збіднення системного кровообігу, n=30	19	63,33±5,02*	11	36,67±5,02
Всього, n=184	92	50,00±4,58	92	50,00±4,58

Примітка. * – $p<0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС із різною тривалістю післяопераційного періоду.

На етапі оперативного лікування всім дітям з групи спостереження проведена радикальна реконструкція анатомічних дефектів: ушивання або пластика септальних дефектів, радикальна корекція ТФ, рентгененоваскулярна вальвулопластика СА, рентгененоваскулярна дилатація або накладання анастомозу «кінець в кінець» при КА. Аналіз структурних та гемодинамічних показників після радикальної корекції ВВС встановив наявність залишкової патології, а саме серед обстежених дітей із збагаченням МКК та післяопераційним стажем до 5 років відмічались ознаки залишкової легеневої гіпертензії у 39,13 % дітей з тиском в легеневій артерії $39,00 \pm 0,84$ мм.рт.ст. та зберігались у 20,65 % хворих (тиск в легеневій артерії $35,12 \pm 0,92$ мм. рт. ст.) у більш віддалені строки після операції. У групі обстежених після корекції ТФ та ПВМС ПШ у більшості хворих відмічались ознаки гіпертрофії вільної стінки ПШ, а саме у 91,43 % дітей до 5 років після корекції і у 100 % при спостереженні більше 5 років. При цьому, зберігались залишкові градієнти в межах $25,54 \pm 1,94$ мм.рт.ст. на клапані легеневої артерії у більше ніж половини дітей (52,17 %) при спостереженні за ними більше 5 років. У всіх дітей з ВВС, після корекції КА та СА на етапі післяопераційного спостереження відмічалась гіпертрофія стінок ЛШ, що не мала зворотного розвитку незалежно від давнини проведеної оперативної корекції та залишкові градієнти на шляхах відтоку з лівих камер серця, як в дітей до 5 років після оперативного лікування ($33,54 \pm 1,05$ мм.рт. ст.), так і в більш віддалені строки після корекції ВВС ($25,12 \pm 0,82$ мм.рт.ст.) – у 47,83 % та 32,61 %, відповідно.

Показники віку дітей на момент проведення оперативного лікування коливались залежно від типу ВВС. Встановлено, що середній вік дітей на момент корекції ДМПП становив $6,46 \pm 0,68$ років, ДМШП – $4,59 \pm 0,41$ років, ТФ – $2,55 \pm 0,42$ роки, КА – $3,98 \pm 0,85$ років. Найбільш пізня оперативна корекція ВВС при ДМПП пояснюється особливостями гемодинаміки. Згідно з літературними даними, при ДМПП легенева гіпертензія та СН розвиваються набагато пізніше, ніж при інших вадах із збагаченням МКК, оскільки відсутній прямий нагнітаючий ефект лівого шлуночка, а легенева гіпертензія розвивається при

пізніх склеротичних змінах в легневих судинах, що, зазвичай, відмічається ближче до підліткового віку [33].

При детальному вивченні анамнестичних даних встановлено, що маса тіла при народженні у дітей з ВВС становила від 1800 до 4600 г. Більшість дітей (108 (58,69±3,63 %)) мали нормальну масу тіла при народженні, проте кількість таких дітей була достовірно меншою в порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл обстежених дітей в залежності від маси тіла при народженні

m тіла, г	Діти з ВВС, n=184		Контрольна група, n=40	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
< 2500	10	5,43±1,67	-	-
2500-2999	22	11,96±2,39	2	5,00±3,45
3000-3499	108	58,69±3,63*	31	77,50±6,60
3500-3999	36	19,57±2,92	4	10,00±4,74
> 4000	8	4,35±1,50	3	7,50±4,16

Примітка. * – $p<0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей із контрольної групи.

При вивченні захворювань, що перенесені матерями під час вагітності, які народили дітей з ВВС відмічався обтяжений пренатальний анамнез. Найбільш часто відмічався гестоз в першому триместрі вагітності – 96 (52,17±3,68 %) випадків, перенесена вірусна інфекція та екстрагенітальна патологія у матерів, – 68 (36,96±3,61 %) та 72 (39,13±3,60 %) випадків, відповідно, що перевищувало подібну частоту у матерів дітей з контрольної групи в 4,92-7,80 рази ($p<0,01$). Серед інших обтяжливих пренатальних факторів, звертали на себе увагу висока частота загрози переривання вагітності в I триместрі – 64 (34,78±3,51 %) та TORCH інфекції у матері в 41 (22,28±3,07 %) випадках, що спостерігалась достовірно частіше в порівнянні з матерями здорових дітей ($p<0,01$) (рис. 3.3).

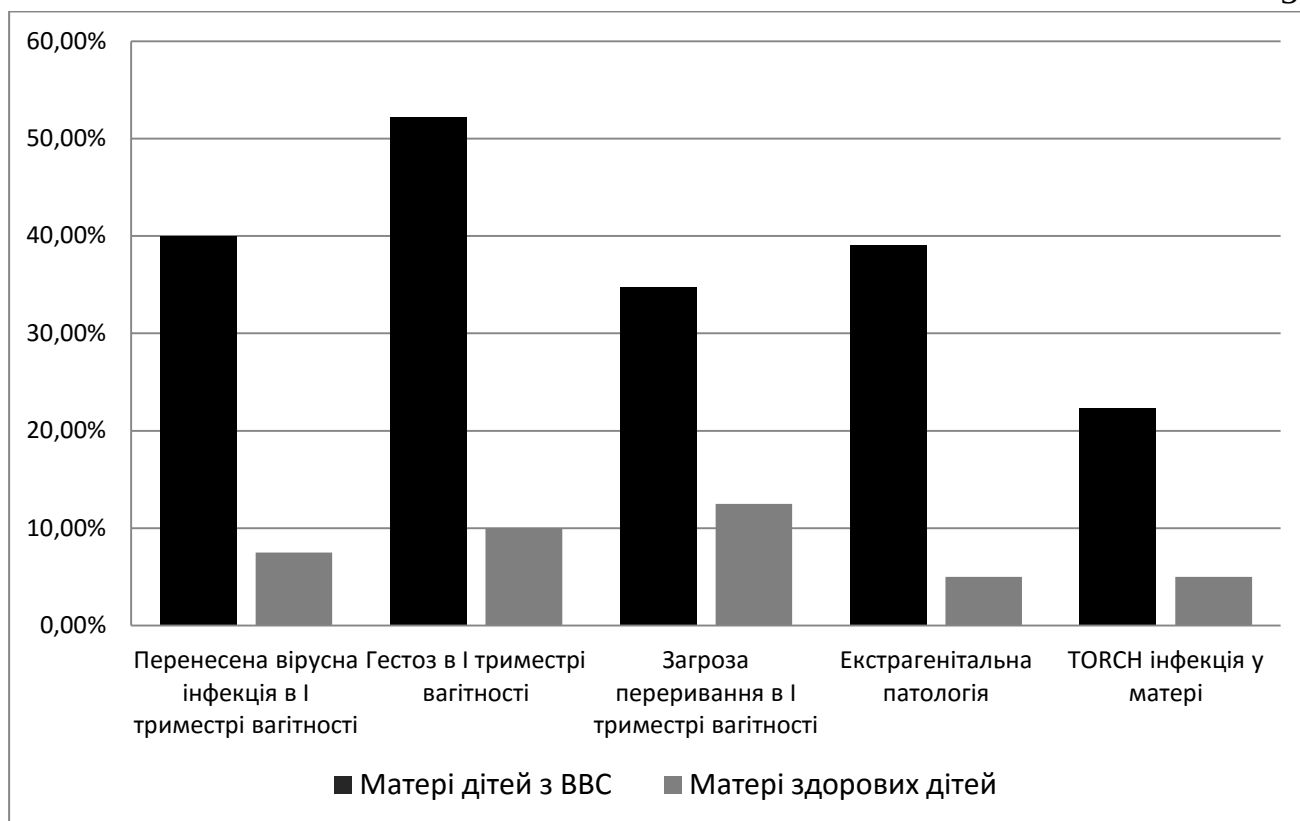


Рис. 3.3. Частота несприятливих пренатальних факторів у матерів дітей з вродженими вадами серця.

Під час аналізу екстрагенітальної патології у матерів, які народили дітей з ВВС, найбільш часто зустрічалась патологія серцево-судинної системи – 33 ($17,93 \pm 2,83$ %) матерів та ожиріння – 21 ($11,41 \pm 2,34$ %) випадків ($p < 0,01$). Інфекційно-запальні захворювання нирок зустрічались в 16 ($8,70 \pm 2,08$ %) випадків, патологія щитоподібної залози відмічалась у 5 ($2,72 \pm 1,20$ %) матерів, цукровий діабет та епілепсія – по 2 ($1,09 \pm 0,77$ %) випадка, відповідно. Загалом, несприятливі пренатальні фактори достовірно переважали ($p < 0,01$) в групі матерів, які народили дітей з ВВС (рис. 3.4).

Під час оцінки даних сімейного анамнезу відмічено наявність ВВС у родичів I та II ступенів спорідненості в 8 ($4,35$ %) випадках.

Для вивчення особливостей клінічного перебігу ВВС після оперативної корекції нами проведений аналіз клініко-лабораторних результатів обстеження.

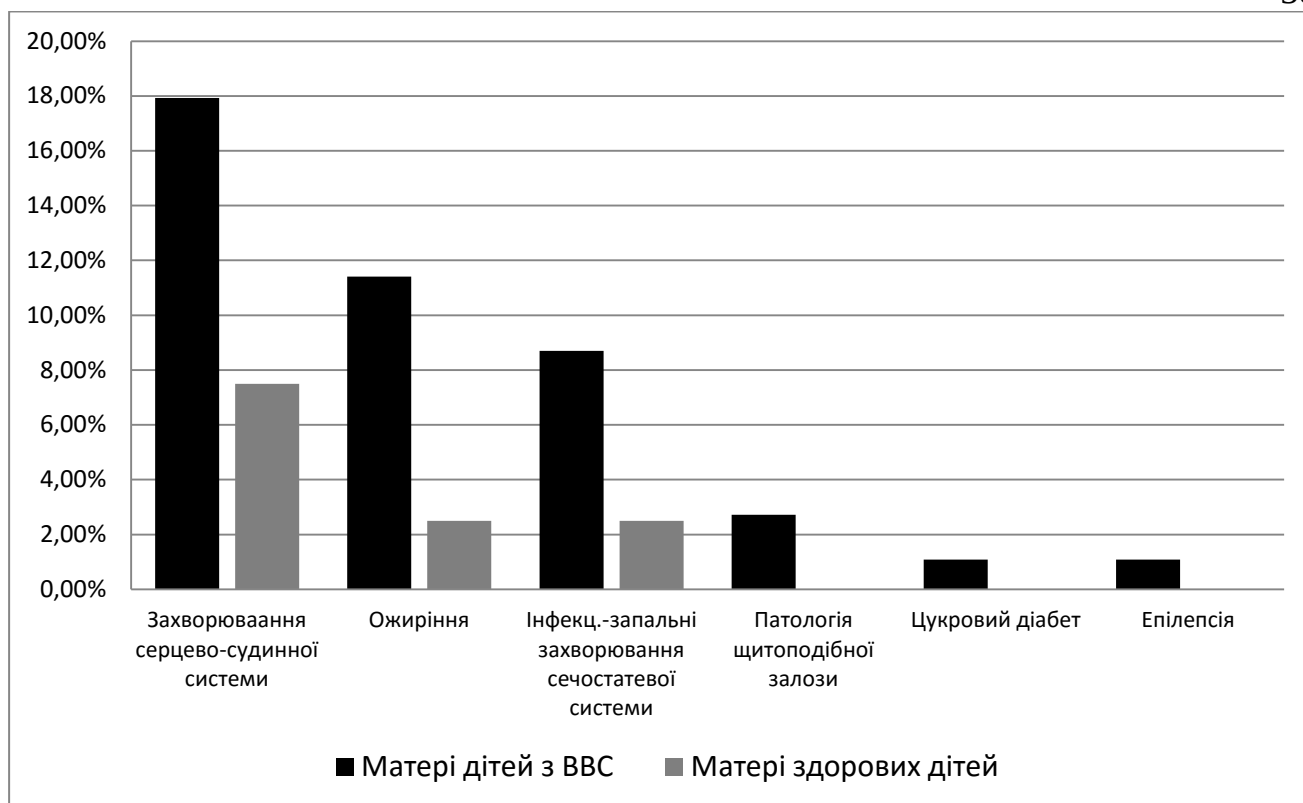


Рис. 3.4. Частота екстрагенітальної патології у матерів обстежених дітей.

У дітей з ВВС при клінічному обстеженні були виявлені симптоми загальної слабкості та швидкої втоми у 83 дітей ($45,11 \pm 3,67$ %), біль в ділянці серця – у 58 хворих ($35,52 \pm 3,53$ %), перебої в роботі серця – у 8 ($4,35 \pm 1,50$ %), відчуття серцебиття – у 37 ($20,11 \pm 2,95$ %) обстежених пацієнтів, артеріальної гіпертензії – у 15 ($8,15 \pm 2,02$ %) хворих. Найбільш часто при клінічному обстеженні дітей спостерігались симптоми задишки – 137 ($74,46 \pm 3,21$ %) дітей ($p < 0,01$). Закономірно, що задишка у спокої супроводжувала всі випадки СН II ступеня. Хворі з ВВС при СН I ст. у 80,43 % випадків відмічали симптоми задишки під час фізичної активності у вигляді рухливих ігор, тривалої ходи чи швидкої втоми при годуванні або його пролонгації у дітей грудного віку. Підвищення артеріального тиску у 80 % випадків мало вторинний характер, як прояв резидуальної артеріальної гіпертензії після корекції КА, в 20 % випадків – на фоні вегетативної дисфункції у дітей підліткового віку (рис. 3.5).

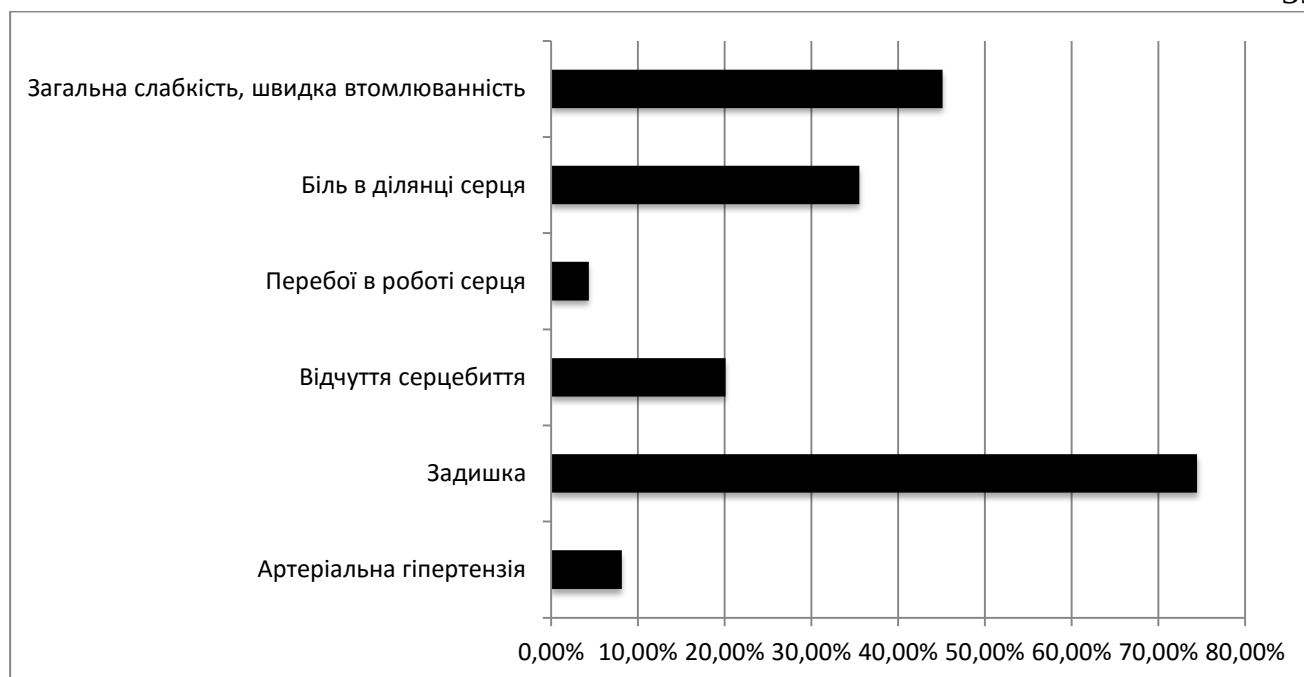


Рис. 3.5 Частота основних клінічних проявів у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції.

Клінічні прояви захворювання у обстежених нами пацієнтів відрізнялись залежно від типу порушення гемодинаміки при ВВС, а саме клінічні прояви задишки достовірно превалювали при всіх гемодинамічних типах ВВС. Крім того, ознаки загальної слабкості та швидкої втоми, кардіалгії та перебої в роботі серця частіше зустрічались в групах із порушенням кровообігу в МКК. При ВВС із збідненням системного кровообігу переважали відчуття серцебиття та прояви артеріальної гіпертензії (табл. 3.5).

Фізикальні зміни з боку серцево-судинної системи у обстежених дітей з ВВС характеризувались розширенням меж серця в 99 (53,80 %) випадків, акцентом II тону на легеневій артерії при вадах з гіперволемією МКК (в 3,26 % випадків від всіх ВВС із збагаченням МКК). Шуми при аускультатії над ділянкою серця відзначались в 134 (72,83%) хворих. В двох третинах спостережень вони мали органічне походження і пов'язані із залишковими градієнтами над анатомічними дефектами. В третині випадків аускультативні феномени проявлялись шумами на верхівці чи в V точці Боткіна.

**Основні клінічні прояви у дітей з вродженими вадами серця після
оперативної корекції в залежності від типу порушення гемодинаміки**

Клінічні прояви	Тип ВВС					
	Збагачення МКК, n=119		Збіднення МКК, n=35		Збіднення системного кровообігу, n=30	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Загальна слабкість, швидка втома	58	48,74±4,58	17	48,57±8,45	8	26,67±8,07
Біль в ділянці серця	41	34,45±4,35	12	34,29±8,02	5	16,67±6,80
Перебої в роботі серця	6	5,04±2,01	2	5,71±3,92	-	-
Відчуття серцебиття	16	13,45±3,13	9	25,71±7,39	12	40,00±8,94
Задишка	88	73,95±4,02*	30	85,71±5,92*	19	63,33±8,80*
Артеріальна гіпертензія	3	2,52±1,44	-	-	12	40,00±8,94

Примітка. * - $p < 0,01$ - різниця вірогідна відносно інших клінічних проявів даної групи ВВС.

Гепатомегалія мала місце лише у 3 (1,63 %) дітей і спостерігалась у хворих першого року життя, з післяопераційним катамнезом до 6 місяців.

Показники артеріального тиску нижче вікової норми відзначались у 29 (15,76 %) обстежених дітей.

При поглибленому клінічному обстеженні дітей з ВВС нами виявлено різноманітну супутню патологію (табл. 3.6). Так, наявність генетичних синдромів визначалась у 10 (5,43 %) дітей. У переважної більшості хворих (8 дітей) мав місце синдром Дауна у поєднанні із септальними дефектами, у однієї дитини відмічався синдром Холта-Орама в комбінації із дефектом міжпередсердної перетинки, синдром Шерешевського-Тернера супроводжувався

КА у однієї дитини. Згідно з даними літератури, ВВС є кардинальною ознакою багаточисельних генетичних синдромів, що пов'язані із хромосомними аномаліями або дефектом єдиного гену.

Таблиця 3.6

Структура супутньої патології у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції.

Супутня патологія		Діти з ВВС, абс. к-ть	Діти з ВВС, %
Генетичні синдроми		10	5,43±1,67
Вегетативна дисфункція		31	16,85±2,76
Хронічна ЛОР патологія		17	9,24±2,13
Хронічний гастродуоденіт		8	4,35±1,50
Ознаки дисплазії сполучної тканини	Всього	82	44,57±3,66*
	Патологія хребта	28	15,22±2,65
	Плоскостопість	40	21,74±3,04
	Кили	5	2,72±1,20
	Сполучно-тканинна дисплазія серця	41	22,28±3,07
	Зміни органів зору	13	7,07±1,89
	Патологія нирок	11	5,98±1,75
	Синдром Еларса-Данло	2	1,09±0,77

Примітка. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно інших видів супутньої патології.

Вегетативну дисфункцію діагностували у 31 (16,85±2,76 %) обстеженої дитини, хронічну ЛОР патологію – у 17 (9,24±2,13 %), хронічний гастродуоденіт – у 8 (4,35±1,50 %) хворих.

Найбільш часто при клінічному обстеженні хворих було виявлено прояви дисплазії сполучної тканини – 82 (44,57±3,66 %) дітей ($p < 0,01$). В більшості випадків діагностували ознаки, що входять до групи недиференційованих дисплазій. Так, патологію хребта у вигляді сколіоза різного ступеня, кіфоза грудного відділу діагностували у 28 (15,22±2,65 %) обстежених дітей,

плоскостопість – у 40 ($21,74 \pm 3,04$ %), кили – у 5 ($2,72 \pm 1,20$ %) хворих. Досить часто при ехокардіографічному обстеженні дітей з ВВС діагностували ознаки сполучно-тканинної дисплазії серця – у 41 ($22,28 \pm 3,07$ %) хворих, що проявлялось у вигляді хибних хорд у порожнині лівого шлуночка та пролапсом мітрального клапана. Диспластичні зміни з боку органу зору спостерігались у вигляді міопії різного ступеня, астигматизму та гіперметропії у 13 ($7,07 \pm 1,89$ %) обстежених дітей з ВВС. Наявність диспластичних змін з боку нирок (нефроптоз, подвоєння лоханок) відзначали у 11 ($5,98 \pm 1,75$ %) пацієнтів з групи з ВВС, після оперативної корекції.

Слід відзначити, що у двох дітей ($1,09 \pm 1,09$ %) з групи дослідження діагностували синдром Еларса-Данло.

Одним із основних ускладнень при ВВС є СН. Встановлено, що серед дітей з групи спостереження, клінічно СН діагностовано у 164 ($89,13 \pm 2,29$ %) дітей (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Розподіл дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції в залежності від ступеню серцевої недостатності

Ступінь серцевої недостатності	Всі діти з ВВС, n=184		Хлопчики, n=93		Дівчата, n=91	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
I	138	$75,00 \pm 3,19^*$	69	$74,20 \pm 4,54^*$	69	$75,82 \pm 4,89^*$
II A	26	$14,13 \pm 2,56$	14	$15,05 \pm 3,71$	12	$13,19 \pm 3,55$
0	20	$10,87 \pm 2,29$	10	$10,75 \pm 3,21$	10	$10,99 \pm 3,28$

Примітка. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей із різними ступенями СН.

Встановлено, що у переважної більшості дітей – 138 ($75,00 \pm 3,19$ %) відмічалась СН I ступеня. Частота інших ступенів СН була достовірно меншою і становила ($14,13 \pm 2,56$ %) (26 дітей) для СН II A, відсутність клінічних проявів СН відмічалась у ($10,87 \pm 2,29$ %) (20) хворих. Достовірної різниці розподілу ступенів

СН між особами обох статей виявлено не було. Так, у хлопчиків СН I ступеня спостерігалась у 69 ($74,20 \pm 4,54$ %) дітей, СН ІА – у 14 ($15,05 \pm 3,71$ %), СН 0 – у 10 ($10,75 \pm 3,21$ %) хворих. Серед дівчат СН I ступеня відзначалась у 69 ($75,82 \pm 4,89$ %) осіб, СН ІА – у 12 ($13,19 \pm 3,55$ %), СН 0 – у 10 ($10,99 \pm 3,28$ %) обстежених хворих.

При аналізі розподілу ступенів СН при вадах із різними типами порушення гемодинаміки було встановлено, що СН ІА ступеня в 3,40-3,50 рази частіше зустрічалась при вадах із гіповолемією МКК та збідненням системного кровообігу ($p < 0,05$), що зумовлено більш складною анатомією даних типів ВВС та залишковими градієнтами над анатомічними дефектами після оперативної корекції, що неминує впливає на морфофункціональні показники міокарда (рис. 3.6).

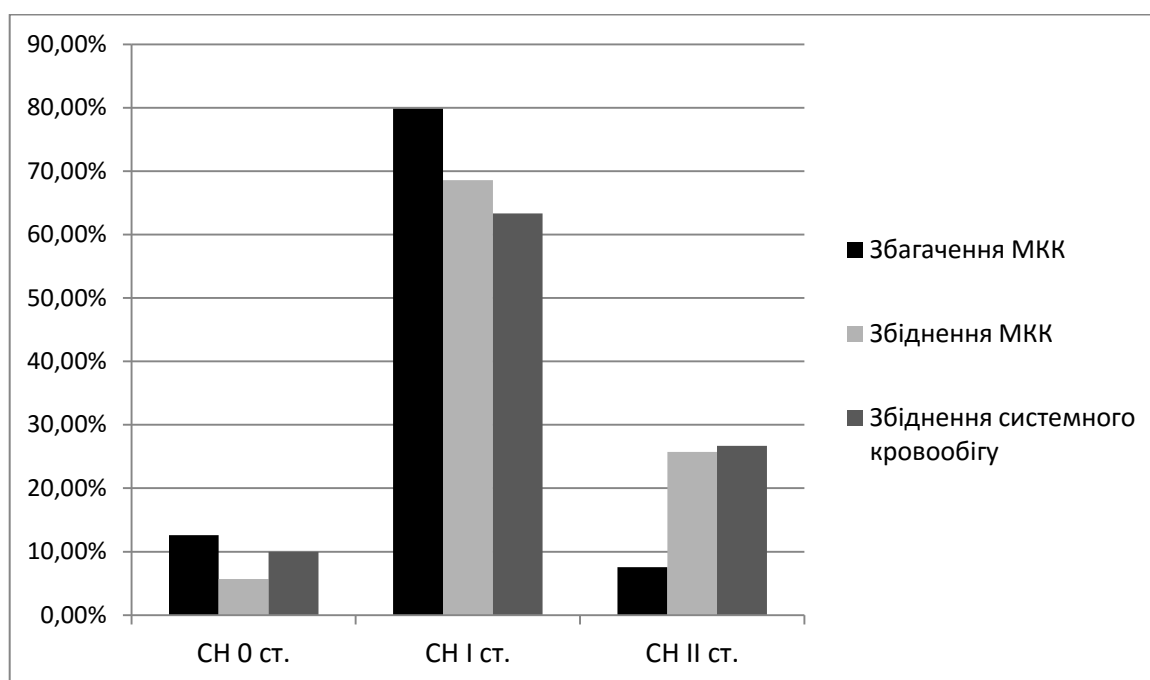


Рис. 3.6. Розподіл дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції в залежності від ступеню серцевої недостатності та типу порушення гемодинаміки.

Під час нашого дослідження дітям було проведено комплексне обстеження із визначенням загального аналізу крові, біохімічного дослідження крові з визначенням активності запального процесу, електролітного складу крові та

маркерів пошкодження міокарда (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Показники загального аналізу крові у обстежених дітей

Показники	Всі діти з ВВС, n=184	Здорові діти, n=40
	M±m	
Гемоглобін, г/л	130,33±0,72*	124,23±1,06
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,16±0,04*	3,95±0,04
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,55±0,09	5,26±0,14
ШОЕ, мм/год.	7,8±0,24	7,60±0,42

Примітка. * - p<0,01- різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

Показники загального аналізу крові знаходились в межах референтних значень, але достовірно відрізнялись за рівнем гемоглобіну та еритроцитів, що може бути відображенням компенсаторних змін за рахунок ВВС із гіповолемією МКК.

Як видно з таблиці 3.9 показники електролітного складу крові та активності запального процесу достовірно не відрізнялись в обох групах. Проте, показники КФК-МВ були вірогідно вищими у дітей з ВВС в порівнянні з контрольною групою, хоча і знаходились в межах референтних значень.

Таблиця 3.9

Електролітний склад та показники запальної активності сироватки крові у обстежених дітей

Показники	Калій, ммоль/л	Натрій, ммоль/л	С-реактив- ний протеїн, мг/л	Серому- коїд, од.опт. щіл.	АсТ, у/л	КФК- МВ, од/л
	M±m					
Діти з ВВС, n=184	4,35± 0,83	140,55± 0,83	6,12± 0,07	0,19± 0,002	23,58± 0,54	22,82±* 0,29
Здорові діти, n=40	4,33± 0,08	140,53± 0,52	6,46± 0,25	0,19± 0,003	22,61± 0,84	18,93± 0,79

Примітка. *– p<0,01– різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

Всі діти у ході дослідження пройшли ЕКГ обстеження. Основні електрокардіографічні синдроми представлені в таблиці 3.10. Наше дослідження виявило досить високу частоту порушень ритму та провідності у дітей після оперативної корекції ВВС – 140 (76,08±3,14) % обстежених дітей. Крім того, 123 (66,85 %) хворих мали поєднання двох та більше електрокардіографічних синдромів.

Таблиця 3.10

**Основні електрокардіографічні синдроми у дітей з вродженими вадами
серця після оперативної корекції**

Електрокардіографічні синдроми		Всі діти з ВВС, абс. к-ть	Всі діти з ВВС, %
Всі синдроми порушення ритму		68	36,96±3,56
Номотопні порушення ритму	Синусова тахікардія	35	19,02±2,89
	Синусова брадикардія	20	10,87±2,29
Гетеротопні порушення ритму	Суправентрикулярні екстрасистоли	6	3,26±1,31
	Шлуночкові екстрасистоли	2	1,09±0,77
	Міграція водія ритму	5	2,72±1,20
Всі синдроми порушення провідності		132	71,74±3,32*
Блокада правої ніжки п. Гіса	неповна	66	35,87±3,54
	повна	56	30,43±3,39
Неповна блокада лівої ніжки п. Гіса		10	5,43±1,67
Всі синдроми гіпертрофії камер серця		60	32,61±3,46
Гіпертрофія правого шлуночку		42	22,83±3,09
Гіпертрофія лівого шлуночку		18	9,78±2,19

Примітка. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно загальної кількості інших електрокардіографічних синдромів.

Загалом, порушення ритму мали місце у 68 ($36,96 \pm 3,56$ %) дітей, серед них найбільш часто відмічалась синусова тахікардія – у 35 ($19,02 \pm 2,89$ %) пацієнтів, синусова брадикардія у 20 ($10,87 \pm 2,29$ %) обстежених хворих. Набагато рідше спостерігались гетеротопні порушення ритму у вигляді суправентрикулярних та шлуночкових екстарсистол – у 6 ($3,26 \pm 1,31$ %) та 2 ($1,09 \pm 0,77$ %) дітей, відповідно та міграція суправентрикулярного водія ритму – 5 ($2,72 \pm 1,20$ %) обстежених хворих.

Синдроми порушення провідності достовірно переважали серед інших електрокардіографічних феноменів і спостерігались у 132 ($71,74 \pm 3,32$ %) дітей ($p < 0,01$). Найбільш часто при реєстрації електрокардіограми спостерігали уповільнення провідності по правій ніжці пучка Гіса: у 66 ($35,87 \pm 3,54$ %) дітей відмічалась неповна блокада, у 56 ($30,43 \pm 3,39$ %) повна блокада правої ніжки.

Серед інших електрокардіографічних змін нами виявлено ознаки гіпертрофії ПШ – у 42 ($22,83 \pm 3,09$ %) хворих, гіпертрофію ЛШ – у 18 ($9,78 \pm 2,19$ %).

В таблиці 3.11 представлені варіанти і частота окремих електрокардіографічних синдромів при різних типах ВВС. Проведений аналіз встановив, що аритмії частіше розвиваються при комбінованих вадах із збідненням МКК, при яких мають місце важкі гемодинамічні порушення до оперативної корекції в поєднанні з гіпоксією. Так, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса при ТФ та при ПВМС ПШ зустрічалось достовірно частіше ($p < 0,01$) в порівнянні із іншими типами ВВС.

Закономірно, що гемодинамічні порушення при ВВС до операції та залишкова патологія в післяопераційному катамнезі сприяють ремоделюванню міокарда. Так гіпертрофія ПШ спостерігалась у 17 (48,57%) обстежених дітей при ВВС із збідненням МКК та достовірно переважала в порівнянні з іншими типами ВВС – 22 (18,49 %) випадка при вадах із збагаченням МКК. В свою чергу, у 18 (60,00 %) дітей після корекції КА зберігаються ознаки гіпертрофії ЛШ на електрокардіограмі.

**Характеристика електрокардіографічних синдромів у дітей з
вродженими вадами серця в залежності від типу гемодинаміки**

Електрокардіографічні синдроми		Збагачення МКК, n=119		Збіднення МКК, n=35		Збіднення системного кровообігу, n=30	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Синдроми порушення ритму							
Номотопні порушення ритму	Синусова тахікардія	16	13,45	7	20,00	12	4,00
	Синусова брадикардія	14	11,76	5	14,29	1	3,33
Гетеротопні порушення ритму	Суправентрикулярні екстрасистоли	5	4,20	1	2,86	-	-
	Шлуночкові екстрасистоли	1	0,84	-	-	1	3,33
	Міграція водія ритму	4	3,36	1	2,86	-	-
Синдром порушення провідності							
Блокада правої ніжки п. Гіса	неповна	50	42,02	9	25,71	7	23,33
	повна	31	26,05	25	71,43*	-	-
Неповна блокада лівої ніжки п. Гіса		9	7,56	-	-	1	3,33
Синдром гіпертрофії камер серця							
Гіпертрофія правого шлуночку		22	18,49	17	48,57*	-	-
Гіпертрофія лівого шлуночку		-	-	-	-	18	60,00*

Примітка. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з різними гемодинамічними типами ВВС.

Таким чином, серед 184 обстежених дітей з ВВС після оперативної корекції, переважали пацієнти вікової групи від 1 до 7 років – 63 (34,24 %) без суттєвої гендерної відмінності. В структурі ВВС превалювали вади із збагаченням МКК – 119 дітей ($64,67 \pm 3,52$ %), що практично втричі перевищувало частоту інших типів ВВС (вади із збідненням МКК – 35

($19,02 \pm 2,89$ %) дітей, ВВС із збідненням системного кровообігу – 30 ($16 \pm 2,72$ %) дітей). Залежно від типу гемодинаміки при ВВС, встановлено переважання дівчаток при вадах із збагаченням МКК лише на 8 %, в той час коли хлопчиків при серцевих аномаліях із зменшенням кровопостачання системного кола було вдвічі більше.

Аналіз структурних та гемодинамічних показників після радикальної корекції ВВС встановив наявність залишкової патології, а саме серед обстежених дітей із збагаченням МКК та післяопераційним стажем до 5 років відмічались ознаки залишкової легеневої гіпертензії у 39,13 % дітей з тиском в легеневій артерії $39,00 \pm 0,84$ мм.рт.ст. та зберігались у 20,65 % хворих (тиск в легеневій артерії $35,12 \pm 0,92$ мм. рт. ст.) у більш віддалені строки після операції. У групі обстежених після корекції ТФ та ПВМС ПШ у більшості хворих відмічались ознаки гіпертрофії вільної стінки ПШ, а саме у 91,43 % дітей до 5 років після корекції і у 100 % при спостереженні більше 5 років. При цьому, зберігались залишкові градієнти в межах $25,54 \pm 1,94$ мм.рт.ст. на клапані легеневої артерії у більше ніж половини дітей (52,17 %) при спостереженні за ними більше 5 років. У всіх дітей з ВВС, після корекції КА та СА на етапі післяопераційного спостереження відмічалась гіпертрофія стінок ЛШ, що не мала зворотного розвитку незалежно від давнини проведеної оперативної корекції та залишкові градієнти на шляхах відтоку з лівих камер серця, як в дітей до 5 років після оперативного лікування ($33,54 \pm 1,05$ мм.рт. ст.), так і в більш віддалені строки після корекції ВВС ($25,12 \pm 0,82$ мм.рт.ст.) – у 47,83 % та 32,61 %, відповідно.

Аналіз анамнестичних даних показав, що більшість дітей (108 ($58,69 \pm 3,63$ %)) мали нормальну масу тіла при народженні, проте кількість таких дітей була достовірно меншою в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Обтяжений пренатальний анамнез, а саме екстрагенітальна патологія в 7,83 разів, перенесена вірусна інфекція в I триместрі вагітності в 5,33рази, гестоз в I триместрі вагітності в 5,22 рази, TORCH інфекція у матері в 4,46 рази та загроза переривання вагітності в I триместрі вагітності в 2,78 рази відмічались частіше у жінок, що народили дітей з ВВС в порівнянні з матерями дітей з

контрольної групи.

В структурі екстрагенітальної патології у матерів, що народили дітей з ВВС, ведуче місце займають захворювання серцево-судинної системи ($17,93 \pm 2,83$ % жінок), що перевищує даний показник у матерів дітей з контрольної групи в 2,39 рази. Частота ожиріння серед жінок, що народили дітей з ВВС була меншою і становила $11,41 \pm 2,34$ %, проте перевищувала частоту у матерів здорових дітей в 4,56 рази.

Під час оцінки даних сімейного анамнезу відмічено наявність ВВС у родичів I та II ступенів спорідненості в 8 (4,35 %) випадках.

Домінантною клінічною ознакою у дітей з ВВС після оперативної корекції була задишка, що відмічалось у 137 дітей ($74,46 \pm 3,21$ %), що перевищувало частоту інших симптомів в 1,65-17,12 рази ($p < 0,01$).

При клінічному обстеженні дітей з ВВС діагностували різноманітну супутню патологію. Найбільш часто виявляли прояви дисплазії сполучної тканини - 82 ($44,57 \pm 3,66$ %) дітей ($p < 0,01$). Диспластичні зміни з боку опорно-рухового апарату (плоскостопість, сколіози різного ступеня, кіфози грудного відділу хребта) та серцево-судинної системи (хибні хорди у порожнині лівого шлуночка та пролапс мітрального клапана) зустрічались в 1,32-2,19 рази частіше в порівнянні з ураженням інших органів і систем.

Встановлено, що серед дітей з групи спостереження, клінічно СН діагностовано у 164 (89,13 %) дітей. Після оперативної корекції ВВС найбільш часто діагностували СН I ступеня, що в 5,31 та 6,90 разів перевищувало рівні СН ІІА ступеня та відсутність клінічних проявів СН, відповідно.

У дітей після оперативної корекції ВВС виявлялась висока частота порушень ритму та провідності – у 140 ($76,08 \pm 3,14$ %) обстежених хворих, причому частота синдрому порушення провідності перевищує частоту порушень ритму в 1,94 разів. Аритмії частіше розвивались при комбінованих вадах із збідненням МКК, при яких мали місце важкі гемодинамічні порушення до оперативної корекції в поєднанні з гіпоксією. Так, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса при ВВС із збідненням МКК зустрічалось в 1,43 рази

частіше в порівнянні із вадами з гіперволемією МКК та в 4,16 рази більше ніж при вадах з групи із збідненим системним кровообігом.

Основні положення розділу опубліковані у наступних друкованих працях:

1. Зборовська О.О. Клінічна характеристика дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції. / О.О. Зборовська // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т.18, №2. – С. 532 – 537.
2. Зборовська О.О. Поширеність та клінічні особливості вроджених вад серця у дітей після оперативної корекції / О.О. Зборовська // Мат. V міжнар. наук.-практ. конференції молодих вчених з міжнародною участю, 15–16 травня 2014р. : тези доп. – Вінниця, 2014.- С. 70-71.
3. Дудник В.М. Особенности клинического течения врожденных пороков сердца у детей после оперативной коррекции / В. М. Дудник, О.О. Зборовська // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: VI конгресс педиатров стран СНГ, 9–10 октября 2014 г. : тезисы докл. – Минск, 2014. - С. 48.
4. Дудник В.М. Особливості клінічного перебігу та гемодинамічні розлади у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції / В. М. Дудник, О.О. Зборовська // Актуальні проблеми педіатрії : мат. X конгресу педіатрів України, 6-8 жовтня 2014 р. : тези доп. – Київ, 2014. – Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології (Додаток). - Т. 6/№1. - С. 26–27.

РОЗДІЛ 4

ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ

Спостереження за дітьми з ВВС, які перенесли оперативну корекцію, вказує на розвиток у них СН. Традиційно СН асоціюють із зниженою систолічною функцією ЛШ, що, як правило, оцінюють по його ФВ. Однак, у частини хворих ознаки недостатності кровообігу виявляють при незначно змінений або навіть при нормальній систолічній функції ЛШ. Систолічне скорочення ЛШ забезпечують як поздовжні, так і циркулярні волокна. Вважається, що при патологічних станах міокарда, в першу чергу порушується функція поздовжніх міокардіальних волокон, робота яких не відображається в показнику ФВ, а може бути оцінена за допомогою ТД. Також, прояви СН при збереженій ФВ пов'язують із проблемами діастолічного розслаблення міокарда та розвитком ДД, котра може передувати СД та клінічним проявам СН.

На сьогодні, не до кінця залишається визначеним внесок міокарда ПШ в розвиток СН, окрім того, адекватна оцінка функції міокарда ПШ неможлива при проведенні рутинної ЕХО-КГ. Саме з цієї причини, наступна частина нашої роботи була присвячена вивченню стану систолічної та діастолічної функції міокарда лівого та правого шлуночків з використанням методу ТД та встановлення взаємозв'язку між нею та клініко-параклінічними особливостями дітей з ВВС після оперативної корекції.

4.1 Інструментальні маркери міокардіальної дисфункції за даними ЕХО-КГ з використанням тканинної доплерографії у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції

Для комплексної оцінки систолічної та діастолічної функції міокарда обох шлуночків застосовували ЕХО-КГ в М- та В-режимі та ТД, а саме систолічна

функція міокарда ЛШ оцінювалась за показником ФВ по формулі Teichholz L. [16] та за показниками пікових міокардіальних систолічних швидкостей руху латеральної частини фіброзного кільця МК ($S'_{\text{МК}}$) та базальної частини МШП ($S'_{\text{МШП}}$) визначених методом ТД.

Аналіз функціонального стану міокарда на основі ЕХО-КГ встановив, що показник ФВ ЛШ при різних гемодинамічних типах ВВС дорівнював віковій нормі ($64,90 \pm 0,42$) %, хоча вірогідно відрізнявся від аналогічного показника в групі здорових дітей ($69,03 \pm 0,64$) % ($p < 0,01$).

На відміну від ФВ, при оцінці систолічної функції міокарда по даним ТД виявлено зниження швидкісних показників поздовжньої скоротливості ЛШ у 141 ($76,63 \pm 3,12\%$) хворих, у той же час зменшення пікової систолічної міокардіальної швидкості $S'_{\text{МК}}$ реєструвалося в 7,05 разів частіше, ніж падіння ФВ. Так, показник $S'_{\text{МК}}$ у хворих дітей був достовірно нижчим ($p < 0,01$) порівняно із здоровими – $7,81 \pm 0,10$ см/с та $9,85 \pm 0,28$ см/с, відповідно. Зокрема, у дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу швидкість $S'_{\text{МК}}$ була меншою за показники здорових дітей в 1,51 рази ($p < 0,01$) (рис. 4.1).

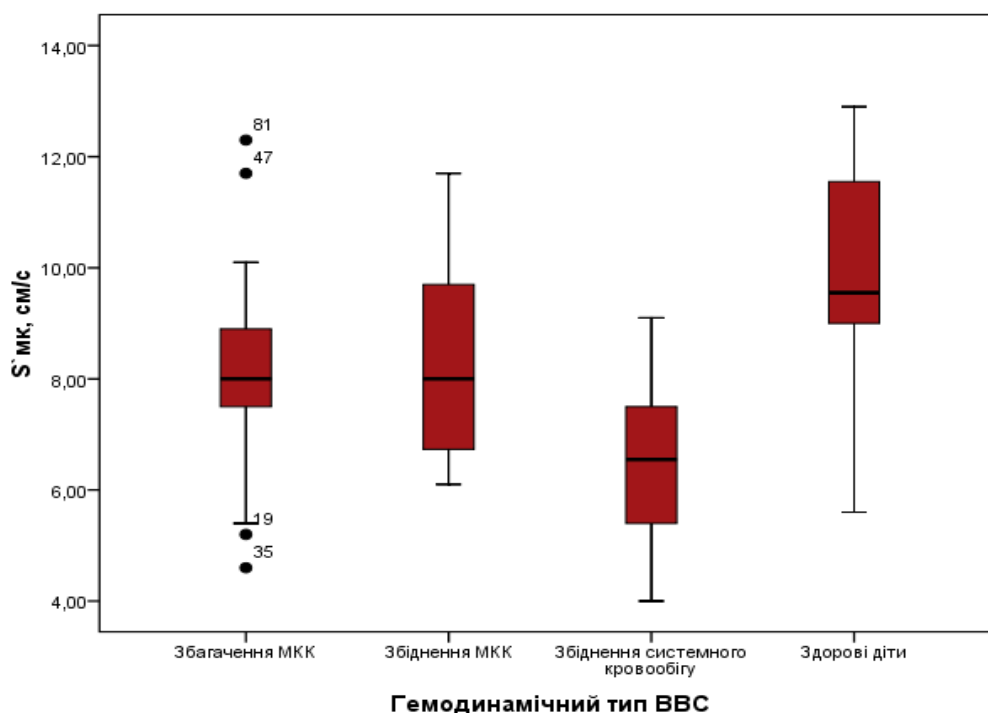


Рис. 4.1. Показники пікових міокардіальних швидкостей на рівні мітрального клапана ($S'_{\text{МК}}$) в залежності від гемодинамічного типу вади.

Аналіз пікової систолічної міокардіальної швидкості базальної частини МШП також виявив достовірну відмінність показника $S'_{\text{мшп}}$ у дітей з ВВС після оперативної корекції порівняно із групою здорових дітей – $7,93 \pm 0,13$ см/с та $6,54 \pm 0,07$ см/с, відповідно ($p < 0,01$). Найбільш виражене зниження міокардіальних швидкісних показників руху базальної частини МШП спостерігалось при вадах серця із збідненням МКК і відрізнялось від показника $S'_{\text{мшп}}$ у здорових дітей в 1,33 рази ($p < 0,01$) (рис. 4.2).

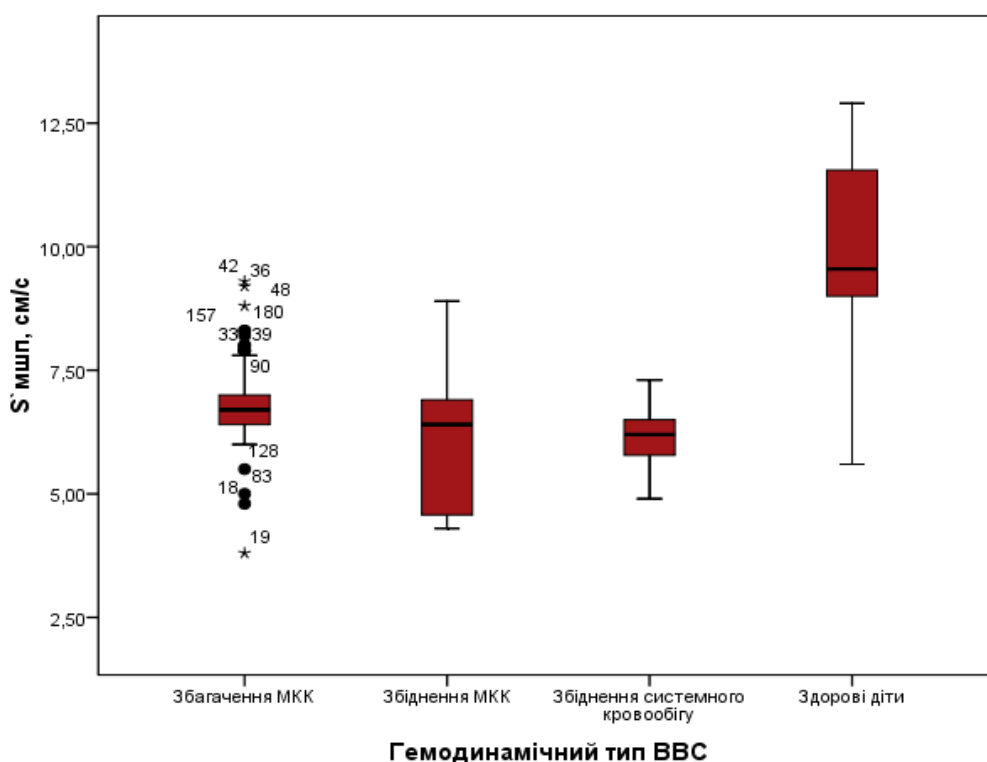


Рис. 4.2. Показники пікових міокардіальних швидкостей на рівні базальної частини міжшлуночкової перетинки ($S'_{\text{мшп}}$) в залежності від гемодинамічного типу вади.

Оцінка глобальної скоротливості міокарда ПШ мала відмінності, в зв'язку з тим, що від еліпсоподібного за формою ЛШ, ПШ відрізняється своєю складною геометричною формою. Він структурно і функціонально поділений на три частини, що розташовані в різних площинах. Тому, еквівалентом ФВ для ПШ було визначення показника TAPSE. Аналогічно з ЛШ, для кількісної оцінки

систолічної функції міокарда ПШ визначали пікову міокардіальну систолічну швидкість руху латеральної частини фіброзного кільця ТК (S'_{TK}) методом ТД. За даними ТД зниження швидкісних показників поздовжньої скоротливості ПШ відмічалось у 133 (72,28 %) дітей. Зокрема, спостерігалися зміни показника S'_{TK} і TAPSE, а саме, їх зниження до $9,70 \pm 0,12$ см/с і $1,48 \pm 0,02$ см відповідно, що на 24,22 % і 30,84 % менше, ніж у здорових дітей. Аналіз зазначених показників залежно від гемодинамічного типу ВВС показав, що найбільші відмінності спостерігалися при вадах серця, що супроводжуються порушенням кровообігу в малому колі. Так, при ВВС із збагаченням МКК, TAPSE був достовірно менше в 1,51 рази ($1,42 \pm 0,02$ см, $p < 0,01$), а S'_{TK} в 1,33 рази ($9,62 \pm 0,11$ см/с, $p < 0,01$) в порівнянні зі здоровими дітьми. В свою чергу, вади із збідненням МКК супроводжувалися зменшенням TAPSE в 1,67 рази ($1,28 \pm 0,03$ см, $p < 0,01$), а S'_{TK} в 1,59 рази ($8,04 \pm 0,19$ см/с, $p < 0,01$) порівняно з групою здорових дітей і достовірно відрізнялися від показників при інших типах вад серця ($p < 0,01$) (рис. 4.3).

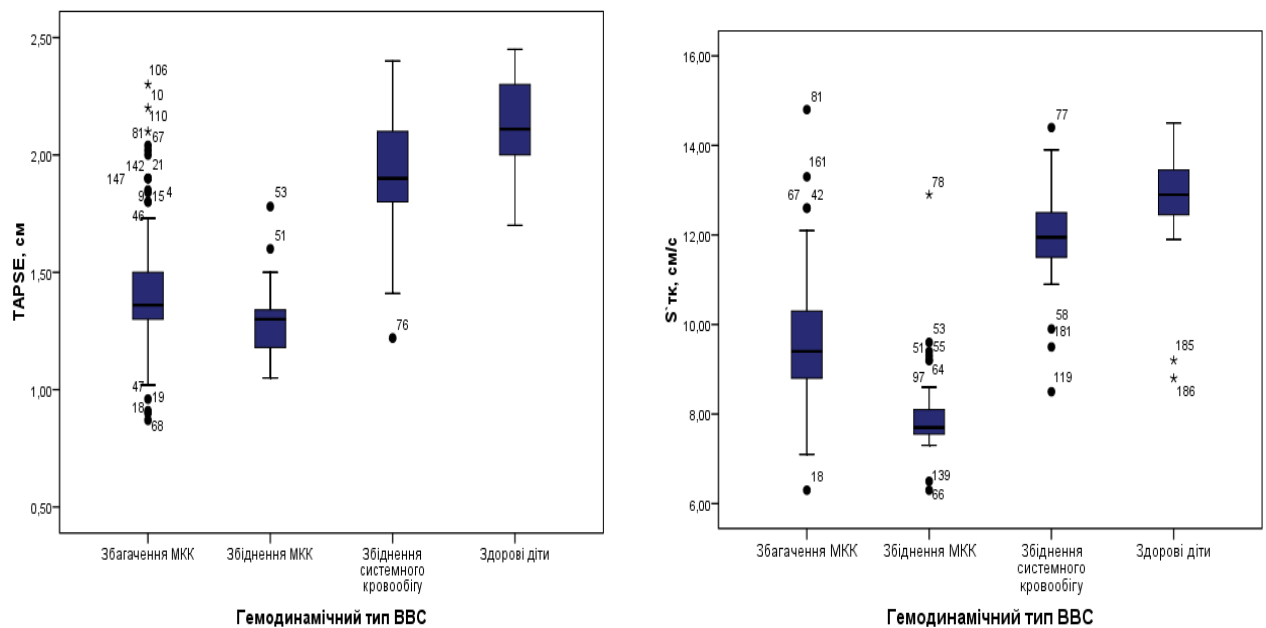


Рис. 4.3. Показник TAPSE та пікові міокардіальні систолічні швидкості на рівні тристулкового клапана (S'_{TK}) в залежності від гемодинамічного типу вади серця.

Встановлено, що вади із збідненням системного кровообігу достовірно

частіше асоціювались із зниженням пікових систолічних міокардіальних швидкостей руху фіброзного кільця МК, а саме $S'_{МК} < 7,7$ см/с (OR=10,250; 95 % CI 2,984-35,211) та $S'_{МШП} < 6,5$ см/с (OR=6,324; 95 % CI 2,300-17,388), а також зниженням ФВ < 60 % (OR=4,303; 95 % CI 1,581-11,708). Залишкова обструкція вихідного тракту ПШ при ВВС із збідненням МКК супроводжувалась достовірним зростанням шансів щодо систолічної дисфункції правих камер серця, а саме зниження показника TAPSE < 1,4 см (OR=7,969; 95 % CI 2,929-21,678) та $S'_{ТК} < 9,4$ см/с (OR=23,803; 95 % CI 5,505-102,923) (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Аналіз відношення шансів (OR) зниження показників систолічної функції міокарда лівого та правого шлуночків у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції

Показник	ВВС із збагаченням МКК n=119		ВВС із збідненням МКК n=35		ВВС із збідненням системного кровообігу n=30	
	OR	CI 95 %	OR	CI 95 %	OR	CI 95 %
ФВ < 60 %	0,318	0,123-0,825	1,073	0,335-3,433	4,303	1,581-11,708
$S'_{МК}$ < 7,7 см/с	0,410	0,218-0,772	0,772	0,369-1,613	10,250	2,984-35,211
$S'_{МШП}$ < 6,5 см/с	0,300	0,158-0,571	1,388	0,661-2,917	6,324	2,300-17,388
TAPSE < 1,4 см	1,234	0,674-2,260	7,969	2,929-21,678	0,023	0,003-0,170
$S'_{ТК}$ < 9,4 см/с	0,927	0,506-1,698	23,803	5,505-102,923	0,023	0,003-0,870

При зменшенні амплітуди TAPSE < 1,4 см достовірно зростали шанси на зниження систолічних швидкостей руху фіброзного кільця ТК ($S'_{ТК}$) (OR=5,219; 95 % CI 2,785-9,782), що дозволяє рутинно використовувати обидва показники для оцінка контрактильної функції ПШ. В свою чергу, зниження систолічних

швидкостей руху латеральної частини фіброзного кільця МК ($S'_{\text{МК}} < 7,7$ см/с) не асоціювалось із зниженням ФВ ($OR=0,535$; 95 % CI 0,208-1,377).

При аналізі ЕХО-КГ показників систолічної функції міокарда обох шлуночків серця у обстежених дітей залежно від віку нами встановлено ряд відмінностей у різних вікових категоріях, зокрема, ФВ ЛШ у хворих з ВВС достовірно відрізнялась від показників здорових дітей лише в старшій віковій групі (діти 13-18 років) – $63,45 \pm 0,74$ % та $70,50 \pm 1,35$ %, відповідно ($p < 0,01$). (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Віковий розподіл ехокардіографічних показників систолічної функції
міокарда у обстежених дітей**

Показник	Діти < 1 року		Діти 1-7 років		Діти 8-12 років		Діти 13-18 років	
	ВВС	Здорові діти	ВВС	Здорові діти	ВВС	Здорові діти	ВВС	Здорові діти
ФВ, %	$65,00 \pm 4,50$	$69,00 \pm 2,83$	$65,94 \pm 0,67$	$69,21 \pm 4,25$	$65,17 \pm 0,71$	$67,33 \pm 1,00$	$63,45^* \pm 0,74$	$70,50 \pm 1,35$
$S'_{\text{МК}}, \text{см/с}$	$7,04 \pm 0,35$	$7,65 \pm 0,07$	$7,11 \pm 0,18$	$8,66 \pm 0,86$	$7,62 \pm 0,11^*$	$9,79 \pm 0,18$	$8,89 \pm 0,14^*$	$11,98 \pm 0,15$
$S'_{\text{МШП}}, \text{см/с}$	$6,1 \pm 0,30$	$6,45 \pm 0,07$	$6,05 \pm 0,14^*$	$7,60 \pm 0,12$	$6,72 \pm 0,08^*$	$7,94 \pm 0,07$	$6,98 \pm 0,12^*$	$8,70 \pm 0,11$
TAPSE, см	$1,67 \pm 0,06$	$1,85 \pm 0,17$	$1,47 \pm 0,04^*$	$2,04 \pm 0,05$	$1,47 \pm 0,04^*$	$2,15 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,05^*$	$2,28 \pm 0,04$
$S'_{\text{ТК}}, \text{см/с}$	$10,76 \pm 0,48$	$9,00 \pm 0,28$	$9,72 \pm 0,25^*$	$12,72 \pm 0,14$	$9,73 \pm 0,19^*$	$12,85 \pm 0,18$	$9,51 \pm 0,20^*$	$13,48 \pm 0,20$

Примітка: * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

По даним ТД, а саме за показниками $S'_{\text{МК}}$ та $S'_{\text{МШП}}$ виявлено достовірні відмінності у всіх вікових групах обстежених дітей старше одного року, причому $S'_{\text{МК}}$ у дітей з ВВС віком 13-18 років був меншим за показник здорових дітей в 1,35 рази ($8,89 \pm 0,14$ см/с порівняно із $11,98 \pm 0,15$ см/с, $p < 0,01$), а $S'_{\text{МШП}}$ в групах хворих дітей від 1 до 7 років та 13-18 років був нижчим за показники здорових дітей в 1,25 рази.

Показники систолічної функції міокарда правого шлуночка також

достовірно відрізнялись у вікових категоріях обстежених дітей старше одного року. Слід відмітити, що найбільша відмінність від показників здорових дітей спостерігалась у пацієнтів з ВВС у віковій групі 13-18 років, де значення TAPSE зменшувалось в 1,56 рази ($1,46 \pm 0,05$ см порівняно із $2,28 \pm 0,04$ см, $p < 0,01$), а швидкість $S'_{\text{тк}}$ в 1,42 рази ($9,51 \pm 0,20$ см/с порівняно із $13,48 \pm 0,20$ см/с, $p < 0,01$).

У ході дослідження нами не відмічено статевих відмінностей у ЕХО-КГ показниках систолічної функції міокарда, як лівого, так і правого шлуночків.

В нашій роботі ми порівнювали та аналізували показники скоротливої функції міокарда обох шлуночків серця у дітей з ВВС після оперативної корекції, залежно від наявності та ступеня вираженості клінічних проявів СН. Нами встановлено, що в групі хворих дітей ЕХО-КГ показники систолічної функції міокарда ЛШ були достовірно зниженими за показники здорових дітей при всіх ступенях СН, а також у тих випадках, коли клінічно не відмічались ознаки СН ($p < 0,01$). Зокрема, слід зазначити, що швидкісні показники контрактильної функції міокарда ЛШ по даним ТД поступово знижувались по мірі прогресування СН. Так, міокардіальні швидкості $S'_{\text{мк}}$ ($7,66 \pm 0,11$ см/с) і $S'_{\text{мшп}}$ ($6,54 \pm 0,16$ см/с) у дітей з ВВС і СН II ст. були на 9,7 % і 9,8 % зниженими в порівнянні з подібними показниками у пацієнтів з ВВС, які не мали клінічних проявів СН ($8,40 \pm 0,29$ см/с і $7,18 \pm 0,25$ см/с, відповідно) ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Ехокардіографічні показники систолічної функції міокарда лівого шлуночка у обстежених дітей в залежності від клінічних проявів серцевої недостатності

Показник	Діти з ВВС, n=184			Здорові діти, n=40
	СН 0 ст, n=20	СН I ст, n=138	СН II ст, n=26	
ФВ, %	$64,40 \pm 0,85^*$	$65,41 \pm 0,50^*$	$62,62 \pm 1,18^*$	$69,03 \pm 0,64$
$S'_{\text{мк}}$, см/с	$8,40 \pm 0,29^*$	$8,15 \pm 0,32^*$	$7,66 \pm 0,11^{*;**}$	$9,85 \pm 0,28$
$S'_{\text{мшп}}$, см/с	$7,18 \pm 0,25^*$	$6,45 \pm 0,08^{*;**}$	$6,54 \pm 0,16^{*;**}$	$7,93 \pm 0,13$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС без

клінічних проявів серцевої недостатності.

В свою чергу, отримані дані про систолічну функцію міокарда ПШ, а саме показник TAPSE, достовірно відрізнявся від показників здорових дітей при всіх ступенях СН ($p < 0,01$). Так при СН I ступеня амплітуда TAPSE зменшувалась в 1,47 рази ($1,46 \pm 0,03$ см), а при СН II ступеня в 1,37 рази ($1,56 \pm 0,07$ см) порівняно із показником здорових дітей ($2,14 \pm 0,03$ см). Слід відмітити, що у дітей, у яких клінічно не діагностували СН, TAPSE також був достовірно меншим за показник здорових дітей в 1,44 раза ($1,49 \pm 0,07$ см, $p < 0,01$). Аналізуючи дані ТД, спостерігається чітка тенденція зниження систолічної швидкості $S'_{\text{тк}}$ по мірі прогресування клінічних проявів СН у дітей з ВВС після оперативної корекції. Навіть при відсутності клінічних проявів СН у хворих дітей швидкість $S'_{\text{тк}}$ була достовірно меншою за показник здорових дітей в 1,20 рази ($10,71 \pm 0,45$ см/с та $12,8 \pm 0,17$ см/с, відповідно, $p < 0,01$). В свою чергу, швидкість $S'_{\text{тк}}$ при СН I ($9,58 \pm 0,13$ см/с) та II ступенів ($9,55 \pm 0,34$ см/с) відрізнялась від результатів здорових дітей в 1,34 раза ($p < 0,01$), а також була достовірно меншою за показники дітей з ВВС без клінічно діагностованої СН ($p < 0,05$) (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Ехокардіографічні показники систолічної функції міокарда правого шлуночка у обстежених дітей в залежності від клінічних проявів серцевої недостатності

Показник	Діти з ВВС, n=184			Здорові діти, n=40
	СН 0 ст, n=20	СН I ст, n=138	СН II ст, n=26	
TAPSE, см	$1,49 \pm 0,07^*$	$1,46 \pm 0,03^*$	$1,56 \pm 0,07^*$	$2,14 \pm 0,03$
$S'_{\text{тк}}$, см/с	$10,71 \pm 0,45^*$	$9,58 \pm 0,13^{*,**}$	$9,55 \pm 0,34^{*,**}$	$12,8 \pm 0,17$

Примітки:

1. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС без клінічних проявів серцевої недостатності.

У дітей з ВВС після оперативної корекції по даним ТД, зниження систолічних швидкостей руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів підвищувало шанси на розвиток СН в 3,05-3,56 рази ($S'_{\text{мк}} < 7,7$ см/с: OR=3,056; 95

% CI 1,119-8,350; $S_{\text{TK}}^{\text{'}} < 9,4$; OR=3,560; 95 % CI 1,236-10,252) (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Аналіз відношення шансів (OR) розвитку серцевої недостатності у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції в залежності від інструментальних показників систолічної функції міокарда шлуночків

Показник	OR	CI 95 %
ФВ<60 %	2,490	0,315-19,670
$S_{\text{МК}}^{\text{'}} < 7,7$ см/с	3,056	1,119-8,350
$S_{\text{МШП}}^{\text{'}} < 6,5$ см/с	2,048	0,777-5,394
TAPSE <1,4 см	0,838	0,330-2,130
$S_{\text{TK}}^{\text{'}} < 9,4$ см/с	3,560	1,236-10,252

У ході нашого дослідження нами були проаналізовані ЕХО-КГ показники систолічної функції міокарда обох шлуночків у дітей з ВВС після оперативного лікування, залежно від тривалості післяопераційного катамнезу. З цією метою усіх дітей основної групи було розподілено на дві підгрупи із післяопераційним стажем менше і більше 5 років (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Ехокардіографічні показники систолічної функції міокарда у дітей з вродженими вадами серця в залежності від тривалості післяопераційного катамнезу

Показник	Діти з ВВС, n=184		Здорові діти, n=40
	До 5 років, n=92	Більше 5 років, n=92	
ФВ, %	65,21±0,64*	64,60±0,55*	69,03±0,64
$S_{\text{МК}}^{\text{'}}$, см/с	7,44±0,15*	8,18±0,12*,**	9,85±0,28
$S_{\text{МШП}}^{\text{'}}$, см/с	6,40±0,11*	6,69±0,09*,**	7,93±0,13
TAPSE, см	1,48±0,03*	1,47±0,03*	2,14±0,03
$S_{\text{TK}}^{\text{'}}$, см/с	9,93±0,19*	9,46±0,16*	12,80±0,17

Примітки:

1. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС з тривалістю післяопераційного катамнезу до 5 років.

Відмічено, що показники контрактильної функції міокарда обох шлуночків серця при ВВС, достовірно відрізнялись від показників здорових дітей, як при меншій (до 5 років), так і при більшій тривалості післяопераційного катамнезу ($p < 0,01$). Проте, за даними ТД спостерігається достовірне зростання швидкісних показників руху МК по мірі збільшення періоду після оперативного лікування ВВС. Зокрема, у дітей з ВВС та післяопераційним стажем більше 5 років, показники $S'_{\text{МК}}$ ($8,18 \pm 0,12$ см/с) та $S'_{\text{МШП}}$ ($6,69 \pm 0,09$ см/с) були достовірно вище за відповідні показники у дітей з ВВС та тривалістю післяопераційного періоду менше 5 років ($7,44 \pm 0,15$ см/с та $6,40 \pm 0,11$ см/с) ($p < 0,05$). На відміну від ЛШ, середні значення швидкісних показників систолічної функції міокарда ПШ достовірно не відрізнялись в групах дітей з ВВС та різним терміном після оперативного лікування, проте стаж після операції більше 5 років достовірно підвищував шанси на зниження амплітуди $\text{TAPSE} < 1,4$ см та $S'_{\text{ТК}} < 9,4$ см/с ($\text{OR} = 1,299$; 95 % CI 1,028-2,318 та $\text{OR} = 1,548$; 95 % CI 1,065-2,768), що вказує на те, що ПШ не здатний тривало переносити перевантаження на фоні залишкової патології після корекції ВВС.

Наше дослідження виявило, що 140 ($76,08 \pm 3,14$ %) дітей з ВВС після оперативного лікування мають різноманітні порушення ритму та провідності, а у третини хворих дітей ($32,6 \pm 3,46$ %) відмічається гіпертрофія камер серця. Нами проводився аналіз характеру міокардіальних розладів та його взаємозв'язку з аритміями та наявністю гіпертрофій камер серця в результаті чого встановлено, що показник ФВ ЛШ у дітей з ВВС при більшості електрокардіографічних порушень достовірно відрізнявся від показників здорових дітей, хоча і знаходився в межах вікової норми. Проте, найбільша відмінність спостерігалась при ознаках гіпертрофії лівого шлуночка та НБ ЛНПГ, де показник ФВ ЛШ був нижчим на 8,31 % ($60,72 \pm 0,78$ %) та на 5,63 % ($63,40 \pm 1,63$ %), відповідно у порівнянні із даними здорових дітей ($69,03 \pm 0,64$ %) ($p < 0,01$) (табл. 4.7).

По результатам ТД, найбільш впливовими факторами на швидкісні показники систолічної функції міокарда ЛШ були наявність гіпертрофії ЛШ та порушення провідності по ніжкам пучка Гіса. Так, у дітей з ВВС та гіпертрофією

ЛШ показник $S'_{\text{МК}}$ був меншим в 1,45 рази ($6,81 \pm 0,35$ см/с), а $S'_{\text{МШП}}$ в 1,3 рази ($6,11 \pm 0,16$ см/с) порівняно із подібними показниками у здорових дітей ($9,85 \pm 0,28$ см/с та $7,93 \pm 0,13$ см/с, відповідно) ($p < 0,01$). В свою чергу, відмічалось зменшення в 1,26 рази швидкості $S'_{\text{МШП}}$ ($6,30 \pm 0,14$ см/с) у дітей з ВВС при реєстрації на ЕКГ ПБ ПНПГ та в 1,21 рази ($6,55 \pm 0,12$ см/с) при наявності номотопних порушень ритму, що достовірно відрізняло їх від показників здорових дітей ($p < 0,01$).

Таблиця 4.7

**Ехокардіографічні показники систолічної функції міокарда у
обстежених дітей в залежності від електрокардіографічних порушень**

Показник	Порушення ритму		Порушення провідності			Гіпертрофія камер серця		Здорові діти
	Номо-топні	Гетеро-топні	НБ ПНПГ	ПБ ПНПГ	НБ ЛНПГ	ЛШ	ПШ	
ФВ, %	$63,89 \pm 0,83^{**}$	$65,46 \pm 1,82$	$64,82 \pm 0,73^{**}$	$65,59 \pm 0,69^{**}$	$63,40 \pm 1,63^{**}$	$60,72 \pm 0,78^{**}$	$66,18 \pm 0,90^*$	$69,03 \pm 0,64$
$S'_{\text{МК}}$, см/с	$8,02 \pm 0,22^{**}$	$8,13 \pm 0,33^{**}$	$7,91 \pm 0,14^{**}$	$8,05 \pm 0,18^{**}$	$8,24 \pm 0,27^{**}$	$6,81 \pm 0,35^{**}$	$8,20 \pm 0,20^{**}$	$9,85 \pm 0,28$
$S'_{\text{МШП}}$, см/с	$6,55 \pm 0,12^{**}$	$6,80 \pm 0,30^{**}$	$6,71 \pm 0,12^{**}$	$6,30 \pm 0,14^{**}$	$6,92 \pm 0,20^{**}$	$6,11 \pm 0,16^{**}$	$6,61 \pm 0,17^{**}$	$7,93 \pm 0,13$
TAPSE, см	$1,51 \pm 0,05^{**}$	$1,42 \pm 0,09^{**}$	$1,44 \pm 0,04^{**}$	$1,37 \pm 0,03^{**}$	$1,44 \pm 0,09^{**}$	$1,89 \pm 0,08^*$	$1,35 \pm 0,03^{**}$	$2,14 \pm 0,03$
$S'_{\text{ТК}}$, см/с	$9,75 \pm 0,24^{**}$	$9,67 \pm 0,36^{**}$	$9,80 \pm 0,20^{**}$	$8,65 \pm 0,17^{**}$	$9,76 \pm 0,27^{**}$	$11,46 \pm 0,30^{**}$	$8,91 \pm 0,21^{**}$	$12,80 \pm 0,17$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

У дітей з ВВС на амплітуду TAPSE найбільше впливало наявність гіпертрофії ПШ та ПБ ПНПГ, в результаті чого даний показник зменшувався практично в 1,60 рази ($1,35 \pm 0,03$ см/с та $1,37 \pm 0,03$ см/с) порівняно із здоровими дітьми ($2,14 \pm 0,03$ см/с) ($p < 0,01$). По результатам ТД встановлено достовірну відмінність $S'_{\text{ТК}}$ при всіх типах електрокардіографічних порушень, але найменша

швидкість $S_{\text{тк}}$ відмічалась при ПБ ПНПГ ($8,65 \pm 0,17$ см/с) та гіпертрофії ПШ ($8,91 \pm 0,21$ см/с), що відрізняло їх від показників здорових дітей майже в 1,50 рази ($12,8 \pm 0,17$ см/с) ($p < 0,01$).

При дослідженні електрокардіографічних показників у якості факторів, що сприяють порушенню систолічної функції міокарда встановлено, що номотопні порушення ритму частіше асоціювались із зниженою ФВ ($OR=2,644$; 95 % CI 1,032-6,778), а порушення провідності по ПНПГ підвищувало шанси на розвиток систолічних порушень з боку ПШ (для $TAPSE < 1,4$ см: $OR=2,909$; 95 % CI 1,536-5,508; для $S_{\text{тк}} < 9,4$ см/с: $OR=3,611$; 95 % CI 1,882-6,928). Наявність гіпертрофії та ремоделювання міокарда є прогностично неблагоприємним маркером, щодо розвитку міокардіальної дисфункції, а саме гіпертрофія ЛШ збільшує шанси на зниження систолічних показників руху фіброзного кільця МК та ФВ (для $S_{\text{МК}} < 7,7$ см/с: $OR=4,881$; 95 % CI 1,362-17,492; для $S_{\text{мшп}} < 6,5$ см/с: $OR=3,854$; 95 % CI 1,218-12,200; для $ФВ < 60$ %: $OR=5,429$; 95 % CI 1,767-16,680), а гіпертрофія ПШ достовірно асоціюється із зниженням амплітуди $TAPSE < 1,4$ см ($OR=3,569$; 95 % CI 1,620-7,863) та зменшенням $S_{\text{тк}} < 9,4$ см/с ($OR=2,265$; 95 % CI 1,079-4,753).

У частини пацієнтів симптоми СН зумовлені розвитком ДД, що може передувати клінічній маніфестації СН. В такому випадку патологічні зміни можуть бути виявлені лише за допомогою ЕХО-КГ, адже клінічних відмінностей між проявами СД та ДД немає. Тому, наступна частина нашої роботи була присвячена вивченню діастолічної функції міокарда обох шлуночків серця у дітей з ВВС після оперативної корекції методом ТД. За допомогою даного режиму ЕХО-КГ встановлено, що у дітей з ВВС після оперативної корекції мала місце зміна релаксаційних характеристик міокарда, а саме ДД ЛШ відзначалася в $49,46 \pm 3,69$ % випадків (91 дитина), правого – у $42,93 \pm 3,65$ % хворих (79 дітей), що вказує на незворотні структурні зміни в серцевому м'язі.

Діастолічна функція ЛШ оцінювалась за піковими діастолічними швидкостями руху латеральної частини фіброзного кільця МК та базальної частини МШП в період ранньої діастоли ($E_{\text{МК}}$ та $E_{\text{мшп}}$) та систоли передсердь ($A_{\text{МК}}$ та $A_{\text{мшп}}$), а також по їх співвідношенню ($E_{\text{МК}}/A_{\text{МК}}$ та $E_{\text{мшп}}/A_{\text{мшп}}$). Крім того,

проводився розрахунок часу ізоволюмічного розслаблення міокарда по доплерограмі руху латеральної частини фіброзного кільця МК та базальної частини МШП ($IVRT_{МК}$ та $IVRT_{МШП}$) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Показники діастолічних міокардіальних швидкостей руху фіброзного кільця мітрального клапану по даним тканинної доплерографії

Показник	ВВС із збагаченням МКК n=119	ВВС із збідненням МКК n=35	ВВС із збідненням системного кровообігу n=30	Всі діти з ВВС n=184	Здорові діти n=40
Латеральна частина фіброзного кільця МК					
$E'_{МК}$, см/с	14,45±0,19*	14,89±0,35*	9,28±0,55*,**	13,69±0,22*	16,24±0,33
$A'_{МК}$, см/с	6,53±0,08*	6,83±0,18*	6,58±0,30*	6,60±0,08*	7,94±0,16
$E'_{МК}/A'_{МК}$, ум.од.	2,25±0,04	2,22±0,07	1,52±0,12*,**	2,13±0,04	2,05±0,03
$IVRT_{МК}$, мс	76,71±1,66*	58,27±1,48	71,06±1,34*	72,28±1,41*	64,48±0,64
Базальна частина МШП					
$E'_{МШП}$, см/с	11,41±0,12*	9,66±0,32*	9,64±0,17*,**	10,79±0,12*	13,26±0,25
$A'_{МШП}$, см/с	5,94±0,06	5,55±0,13	5,85±0,18	5,85±0,06	6,45±0,06
$E'_{МШП}/A'_{МШП}$, ум.од.	1,95±0,03	1,77±0,07*,**	1,70±0,07*,**	1,88±0,03*	2,06±0,03
$IVRT_{МШП}$, мс	78,64±1,41*,**	65,11±1,88	62,47±1,27	73,43±1,12*	68,70±1,03

Примітки:

1. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з іншими гемодинамічними типами ВВС.

При аналізі доплерівського спектру діастолічного руху латеральної частини фіброзного кільця МК встановлено, що у дітей з ВВС середнє значення швидкості $E'_{МК}$ (13,69±0,22 см/с) достовірно відрізнялось на 18,63 % від аналогічного показника у здорових дітей (16,24±0,33 см/с) ($p < 0,01$). Найбільш виражена тенденція до зниження швидкісних показників в фазу ранньої діастолі

відмічалась при вадах серця із збідненням системного кровотоку- в 1,75 рази ($E'_{\text{МК}} 9,28 \pm 0,55$ см/с, $p < 0,01$), що сприяло суттєвому зменшенню співвідношення $E'_{\text{МК}}/A'_{\text{МК}}$ в 1,35 рази ($1,52 \pm 0,12$ ум.од.) порівняно із здоровими дітьми ($2,05 \pm 0,03$ ум.од.) ($p < 0,01$), а також майже в 1,50 рази при інших типах ВВС ($E'_{\text{МК}}/A'_{\text{МК}}$ при ВВС із збагаченням МКК – $2,25 \pm 0,04$ ум.од. та при ВВС із збідненням МКК – $2,22 \pm 0,07$ ум.од., $p < 0,01$). Це відображає підвищення жорсткості міокарда лівого шлуночку на фоні його гіпертрофії та зниження його активного розслаблення (комплаєнсу) при вадах з обструкцією шляхів відтоку із лівого шлуночку. Так, при КА та вродженому СА ознаки гіпертрофії ЛШ спостерігались у 60 % пацієнтів. Крім того, у хворих дітей в післяопераційному катамнезі відмічається тенденція до подовження часу діастолічної релаксації міокарда ЛШ ($\text{IVRT}_{\text{МК}} 72,28 \pm 1,41$ мс) на 12,10 % порівняно із здоровими дітьми ($\text{IVRT}_{\text{МК}} 64,48 \pm 0,64$ мс) ($p < 0,01$). При порівнянні IVRT ЛШ в групах пацієнтів з різними гемодинамічними типами ВВС встановлено, достовірне подовження часу релаксації при вадах із збагаченням МКК ($76,71 \pm 1,66$ мс) та ВВС із збідненням системного кровообігу ($71,06 \pm 1,34$ мс) ($p < 0,01$). В першому випадку патологічні зміни можуть бути обумовлені зростанням кінцево-діастолічного об'єму ЛШ, а в другому – залишковою обструкцією на шляхах відтоку з лівих камер серця.

При аналізі доплерограми базальної частини МШП, раннім проявом діастолічних порушень у дітей з ВВС після оперативної корекції являлось достовірне зниження на 22,90 % швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ ($E'_{\text{МШП}} 10,79 \pm 0,12$ см/с) у порівнянні із групою здорових дітей ($E'_{\text{МШП}} 13,26 \pm 0,25$ см/с) ($p < 0,01$). Дана тенденція спостерігалась при всіх типах ВВС незалежно від особливостей гемодинаміки, але при вадах серця із збідненням малого або системного кола кровообігу показник $E'_{\text{МШП}}$ був меншим в 1,38 раза ($9,66 \pm 0,32$ см/с та $9,64 \pm 0,17$ см/с, $p < 0,01$).

Аналіз показників релаксації ПШ по даним ТД встановив, що найбільш раннім проявом порушень його релаксації у хворих дітей було зменшення швидкості діастолічного наповнення в першу фазу ($E'_{\text{ТК}} 10,36 \pm 0,16$ см/с), котра достовірно відрізнялось від показника здорових дітей в 1,56 рази ($E'_{\text{ТК}} 16,19 \pm 0,14$

см/с) ($p < 0,01$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Показники діастолічних міокардіальних швидкостей руху фіброзного кільця тристулкового клапану по даним тканинної доплерографії у обстежених дітей

Показник	ВВС із збагаченням МКК n=119	ВВС із збідненням МКК n=35	ВВС із збідненням системного кровообігу n=30	Всі діти з ВВС n=184	Здорові діти n=40
$E_{\text{тк}}, \text{см/с}$	$10,32 \pm 0,17^*$	$9,33 \pm 0,47^*$	$11,70 \pm 0,31^*$	$10,36 \pm 0,16^*$	$16,19 \pm 0,14$
$A_{\text{тк}}, \text{см/с}$	$6,88 \pm 0,16^*$	$6,99 \pm 0,17^*$	$8,47 \pm 0,29$	$7,16 \pm 0,12^*$	$9,00 \pm 0,11$
$E_{\text{тк}}/A_{\text{тк}}, \text{ум.од.}$	$1,58 \pm 0,04^*$	$1,39 \pm 0,10^*$	$1,40 \pm 0,04^*$	$1,52 \pm 0,03^*$	$1,81 \pm 0,03$
$\text{IVRT}_{\text{тк}}, \text{мс}$	$76,79 \pm 1,84^*$	$73,58 \pm 2,97^*$	$58,73 \pm 1,80$	$73,23 \pm 1,43^*$	$60,68 \pm 0,57$

Примітка. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

Найбільша вираженість даного виду порушень спостерігалась при ВВС із збідненням МКК, де пікова діастолічна швидкість руху фіброзного кільця ТК в ранню діастолу була меншою за результати здорових дітей в 1,74 рази ($9,33 \pm 0,47$ см/с). До цих змін приєднувалось суттєве зменшення співвідношення $E_{\text{тк}}/A_{\text{тк}}$ ($1,39 \pm 0,10$ ум.од.) та подовження часу $\text{IVRT}_{\text{тк}}$ ($73,58 \pm 2,97$ мс) ($p < 0,01$). Зниження комплайенсу ПШ обумовлено підвищенням жорсткості міокарду ПШ на фоні гіпертрофії його стінок. У ході дослідження нами не відмічено статевих відмінностей релаксаційних порушень міокарда обох шлуночків серця за показниками E , A , E/A та IVRT .

При дослідженні інструментальних показників ТД в якості прогностичних маркерів діастолічних порушень встановлено, що у дітей з ВВС із збагаченням МКК спостерігалось достовірне зростання шансів подовження часу релаксації по всім міокардіальним сегментам (для $\text{IVRT}_{\text{МК}} > 84$ мс: $\text{OR} = 5,413$; 95 % CI 2,750-10,633; для $\text{IVRT}_{\text{МШП}} > 83$ мс: $\text{OR} = 12,538$; 95 % CI 5,932-26,501; для $\text{IVRT}_{\text{ТК}} > 91$ мс: $\text{OR} = 6,308$; 95 % CI 2,350-16,934), а також зміна співвідношення $E_{\text{МШП}}/A_{\text{МШП}} > 2$,

що характерно для рестриктивного типу діастолічного наповнення ЛШ (OR=4,655; 95 % CI 2,296-9,435). Наявність ВВС із збідненням МКК асоціювалась із зменшенням співвідношення $E_{\text{TK}}^{\text{`}}/A_{\text{TK}}^{\text{`}} < 1$ ум.од. (OR=7,413; 95 % CI 2,953-18,610) та подовженням часу релаксації ПШ (для $IVRT_{\text{TK}} > 91$ мс: OR=1,910; 95 % CI 1,096-4,073). У дітей, що спостерігались з приводу ВВС із збідненням системного кровообігу суттєво зростали шанси на порушення релаксації з боку ЛШ (для $E_{\text{МК}}^{\text{`}}/A_{\text{МК}}^{\text{`}} < 1$ ум.од.: OR=76,500; 95 % CI 9,295-629,598; для $IVRT_{\text{МК}} > 84$ мс: OR=2,267; 95 % CI 1,196-5,156) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Аналіз відношення шансів (OR) змін показників діастолічної функції
міокарда лівого та правого шлуночків у дітей з вродженими вадами серця
після оперативної корекції**

Показник	ВВС із збагаченням МКК n=119		ВВС із збідненням МКК n=35		ВВС із збідненням системного кровообігу n=30	
	OR	CI 95 %	OR	CI 95 %	OR	CI 95 %
$E_{\text{МК}}^{\text{`}}/A_{\text{МК}}^{\text{`}} < 1$ ум.од.	0,047	0,006-0,373	0,798	0,740-0,860	76,500	9,295-629,598
$E_{\text{МК}}^{\text{`}}/A_{\text{МК}}^{\text{`}} > 2$ ум.од.	1,845	0,996-3,415	1,831	0,821-4,085	0,180	0,075-0,432
$E_{\text{TK}}^{\text{`}}/A_{\text{TK}}^{\text{`}} < 1$ ум.од.	0,407	0,171-0,971	7,413	2,953-18,610	0,813	0,754-0,875
$E_{\text{TK}}^{\text{`}}/A_{\text{TK}}^{\text{`}} > 2$ ум.од.	2,356	0,906-6,123	0,868	0,306-2,462	0,155	0,020-1,188
$E_{\text{МШП}}^{\text{`}}/A_{\text{МШП}}^{\text{`}} > 2$ ум.од.	4,655	2,296-9,435	0,282	0,116-0,686	0,292	0,113-0,755
$IVRT_{\text{МК}} > 84$ мс	5,413	2,750-10,633	0,066	0,009-0,496	2,267	1,196-5,156
$IVRT_{\text{МШП}} > 83$ мс	12,538	5,932-26,501	0,136	0,031-0,590	0,779	0,713-0,852
$IVRT_{\text{TK}} > 91$ мс	6,308	2,350-16,934	1,910	1,096-4,073	0,783	0,717-0,855

Аналіз зміни діастолічних властивостей міокарда шлуночків серця залежно від клінічних проявів СН (табл. 4.11) встановив, що прогресування клінічних проявів СН супроводжувалось прогресивним зниженням швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ (піки $E'_{\text{МК}}$ та $E'_{\text{МШП}}$) та достовірним приростом швидкості наповнення в активну фазу діастоли – систолу передсердь (піки $A'_{\text{МК}}$ та $A'_{\text{МШП}}$).

Таблиця 4.11

Показники діастолічних міокардіальних швидкостей руху фіброзного кільця мітрального клапана по даним тканинної доплерографії у обстежених дітей в залежності від клінічних проявів серцевої недостатності

Показник	Діти з ВВС, n=184			Здорові діти, n=40
	СН 0 ст, n=20	СН I ст, n=138	СН II ст, n=26	
Латеральна частина фіброзного кільця МК				
$E'_{\text{МК}}$, см/с	14,05±0,69*	13,83±0,23*	12,71±0,78*	16,64±0,38
$A'_{\text{МК}}$, см/с	6,46±0,25*	6,52±0,08*	7,11±0,29*	7,83±0,15
$E'_{\text{МК}}/A'_{\text{МК}}$, ум.од.	2,21±0,11	2,17±0,04	1,83±0,12*;**	2,13±0,03
IVRT _{МК} , мс	69,15±5,28	72,79±1,59*	72,00±1,74*	64,48±0,64
Базальна частина МШП				
$E'_{\text{МШП}}$, см/с	11,47±0,30*	10,79±0,14*	10,26±0,28*	13,26±0,25
$A'_{\text{МШП}}$, см/с	5,66±0,16*	5,87±0,07*	5,86±0,16*	6,45±0,06
$E'_{\text{МШП}}/A'_{\text{МШП}}$, ум.од.	2,05±0,07	1,87±0,03*	1,77±0,05*;**	2,06±0,03
IVRT _{МШП} , мс	73,40±4,07	74,28±1,33*	68,96±2,02	68,70±1,03

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС без клінічних проявів серцевої недостатності.

Так, показник $E'_{\text{МК}}$ зменшився з 14,05±0,69 см/с (в 1,18 рази) при СН 0 ступеня до 12,71±0,78 см/с (в 1,31 рази) при СН II ступеня та в обох випадках був достовірно меншим за показники здорових дітей (16,64±0,38 см/с) ($p < 0,05$). В свою чергу, пікова швидкість $A'_{\text{МК}}$ наростала з 6,46±0,25 см/с ($p < 0,05$) при відсутності клініки СН до рівня 7,11±0,29 см/с ($p < 0,05$) при СН II ступеня. Аналогічна зміна доплерівського спектру спостерігалась при діастолічному русі фіброзного кільця

МК з боку МШП. Вказані зміни доповнювались достовірним подовженням часу ізоволюмічного міокардіального розслаблення від 7,24 % до 12,9 % на рівні латеральної частини фіброзного кільця МК ($IVRT_{МК}$ з $69,15 \pm 5,28$ см/с при СН I ст. до $72,00 \pm 1,74$ см/с при СН II ст., $p < 0,05$), та на рівні медіальної частини МШП ($IVRT_{МШП}$ $74,28 \pm 1,33$ см/с при СН I ст., $p < 0,05$). На додаток слід зауважити, що співвідношення $E'_{МК}/A'_{МК}$ та $E'_{МШП}/A'_{МШП}$ при СН II ступеня достовірно відрізнялись на 20,77 % та 15,82 %, відповідно, від показників здорових дітей без клінічної маніфестації СН. Виявлені зміни доплерограми по даним ТД відображали комплекс релаксаційних порушень ЛШ, вже на доклінічній стадії СН.

Зниження співвідношення $E'_{МК}/A'_{МК} < 1$ та подовження часу релаксації ЛШ ($IVRT_{МК} > 84$ мс) достовірно підвищувало шанси на розвиток клінічних проявів СН у дітей з ВВС після оперативної корекції (OR=1,234; 95 % CI 1,050-10,178 та OR=1,998; 95 % CI 1,059-5,266, відповідно).

За допомогою ТД ми проводили аналіз кінетики міокарда ПШ під час діастолі, залежно від клінічних проявів СН (табл. 4.12), котрий показав, що пікові діастолічні швидкості в ранню та пізню діастолу ($E'_{ТК}$ та $A'_{ТК}$), співвідношення $E'_{ТК}/A'_{ТК}$, час $IVRT_{ТК}$ визначались на рівні латеральної частини фіброзного кільця ТК.

Таблиця 4.12

Показники діастолічних міокардіальних швидкостей руху фіброзного кільця тристулкового клапана по даним тканинної доплерографії у обстежених дітей в залежності від клінічних проявів серцевої недостатності

Показник	Діти з ВВС, n=184			Здорові діти, n=40
	СН 0 ст, n=20	СН I ст, n=138	СН II ст, n=26	
$E'_{ТК}$, см/с	$11,17 \pm 0,45^*$	$10,30 \pm 0,19^*$	$10,05 \pm 0,34^{*,**}$	$16,19 \pm 0,14$
$A'_{ТК}$, см/с	$8,06 \pm 0,46^*$	$6,94 \pm 0,14^*$	$7,63 \pm 0,30^*$	$9,00 \pm 0,11$
$E'_{ТК}/A'_{ТК}$, ум.од.	$1,48 \pm 0,12^*$	$1,55 \pm 0,04^*$	$1,36 \pm 0,06^*$	$1,81 \pm 0,03$
$IVRT_{ТК}$, мс	$70,35 \pm 3,07^*$	$74,15 \pm 1,64^*$	$70,60 \pm 1,62^*$	$60,68 \pm 0,57$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;

2.** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС без клінічних проявів серцевої недостатності.

Аналіз отриманих даних виявив ознаки недостатнього розслаблення міокарда ПШ, а саме, пікова діастолічна швидкість в фазу ранньої діастолі $E'_{\text{тк}}$ зменшувалась в 1,45 рази вже при відсутності клінічних ознак СН ($11,17 \pm 0,45$ см/с) і в 1,61 рази при СН II ступеня ($10,05 \pm 0,34$ см/с), що достовірно відрізняло її від показників здорових дітей ($16,19 \pm 0,14$ см/с) ($p < 0,05$). Доповнюючим критерієм було достовірне подовження часу $\text{IVRT}_{\text{тк}}$ від $70,35 \pm 3,07$ см/с до $74,15 \pm 1,64$ см/с (на 15,9-22,2 %) порівняно із показником здорових дітей ($60,68 \pm 0,57$ см/с) ($p < 0,05$). Окрім вище зазначеного, пікова швидкість $E'_{\text{тк}}$ при СН II ступеня достовірно відрізнявся на 11,14 % від аналогічного показника у дітей, які не мали клінічно вираженої СН ($p < 0,05$).

Зниження співвідношення $E'_{\text{тк}}/A'_{\text{тк}} < 1$ у дітей з ВВС після оперативної корекції достовірно підвищувало шанси на розвиток клінічних проявів СН ($\text{OR} = 3,099$; 95 % CI 1,396-24,283).

Інтегральним показником, що свідчить про підвищення тиску наповнення шлуночків є співвідношення швидкості раннього діастолічного трансклапанного потоку E та раннього діастолічного руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів $E' - E/E'$. З розвитком ДД відбувається зростання показника E/E' відносно вікових норм. Визначення даного співвідношення проводилось для латеральної частини фіброзних кілець мітрального ($E/E'_{\text{мк}}$) та трикуспідального ($E/E'_{\text{тк}}$) клапанів та на рівні базальної частини МШП ($E/E'_{\text{мшп}}$).

Аналіз статевого та вікового розподілу показника E/E' виявив, що співвідношення діастолічних потоків в ранню діастолу достовірно відрізнялось від показників здорових дітей у осіб обох статей, а в групі дітей з ВВС $E/E'_{\text{мк}}$ у хлопчиків був достовірно вищим за аналогічний показник у дівчат ($7,90 \pm 0,33$ ум.од. та $7,00 \pm 0,26$ ум.од., відповідно) ($p < 0,05$). У дітей з ВВС після оперативної корекції, найбільша відмінність E/E' від показників здорових дітей спостерігалась у віці 13-18 років, де співвідношення $E/E'_{\text{мк}}$ було вищим в 1,33, а $E/E'_{\text{мшп}}$ майже в півтора (1,43) рази за аналогічні показники у здорових дітей – $6,17 \pm 0,12$ ум.од. та $7,54 \pm 0,13$ ум.од., відповідно, ($p < 0,01$) (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Статевий та віковий розподіл показників співвідношення піків раннього діастолічного наповнення шлуночків (E/E') у обстежених дітей

Показники	Діти з ВВС, n=184						Здорові діти, n =40
	Хлопчики n=93	Дівчата n=91	< 1 року, n=7	1-7 роки, n=63	8-12 років, n=58	13-18 років, n =56	
$E/E'_{\text{МК}}$, ум.од.	7,90± 0,33*;**	7,00± 0,26*	6,14± 0,57	7,43± 0,25*	6,92± 0,43	8,20± 0,44*	6,17± 0,12
$E/E'_{\text{МШП}}$, ум.од.	9,45± 0,32*	8,88± 0,30*	7,09± 0,73	8,79± 0,25*	8,30± 0,26*	10,75± 0,55*	7,54± 0,13
$E/E'_{\text{ТК}}$, ум.од.	6,46±* 0,18	6,39±* 0,22	5,81±0, 32*	5,38± 0,19*	6,49± 0,25*	7,61± 0,24*	4,64± 0,12

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників осіб протилежної статі.

Слід зауважити, що незважаючи на те, що більшість дітей у вікових категоріях 8-12 та 13-18 років спостерігались у терміні після оперативного лікування більше 5 років (67 % та 70 %, відповідно), у них зберігалось достовірне підвищення E/E' у порівнянні із здоровими дітьми, що свідчить про ознаки недостатнього розслаблення міокарда.

Гемодинамічні перевантаження камер серця при ВВС сприяють їх ремоделюванню з розвитком дилатації чи гіпертрофії шлуночків, що є потенціюючими факторами для розвитку ДД. Тому наступним етапом нашої роботи було проведення аналізу релаксаційних властивостей міокарда у хворих дітей, залежно від гемодинамічного типу вади серця.

Нами встановлено, що у дітей з ВВС співвідношення піків раннього діастолічного наповнення шлуночків достовірно відрізнялось від показників здорових дітей по всім міокардіальним сегментам. Так, значення $E/E'_{\text{МК}}$ ($7,45 \pm 0,21$

ум.од.) та $E/E'_{\text{мшп}}$ ($9,17 \pm 0,22$ ум.од.) у хворих дітей зростало на 21 % та 22 %, відповідно, а $E/E'_{\text{тк}}$ на 38 % ($6,42 \pm 0,14$ ум.од.) порівняно із показниками здорових дітей.

При більш детальному аналізі встановлено, що найбільш виражені діастолічні порушення ЛШ спостерігались при ВВС із збідненням системного кровообігу, де $E/E'_{\text{мк}}$ було більшим за показники здорових дітей в 1,74 рази ($10,76 \pm 0,67$ ум.од. та $6,17 \pm 0,12$ ум.од., відповідно, $p < 0,01$), а $E/E'_{\text{мшп}}$ в 1,26 рази ($9,51 \pm 0,34$ ум.од. та $7,54 \pm 0,13$ ум.од., $p < 0,01$), що пояснюється перевантаженням опором лівих камер серця, як до операції, так і залишковими градієнтами над анатомічними дефектами після оперативної корекції з розвитком ремоделювання міокарда та підвищення його жорсткості.

Особливості оперативного лікування ВВС із дефектами МШП, а в нашому дослідженні це діти з ДМШП, ТФ та ПВМС ПШ, сприяють зниженню еластичності міокарда перетинки з розвитком релаксаційних порушень. Дана тенденція відображається в зростанні співвідношення $E/E'_{\text{мшп}}$ при ВВС із збагаченням МКК в 1,14 рази ($8,63 \pm 0,29$ ум.од.), а при збідненні МКК в 1,42 рази ($10,72 \pm 0,42$ ум.од.) в порівнянні із значенням здорових дітей ($p < 0,01$) (рис.4.4).

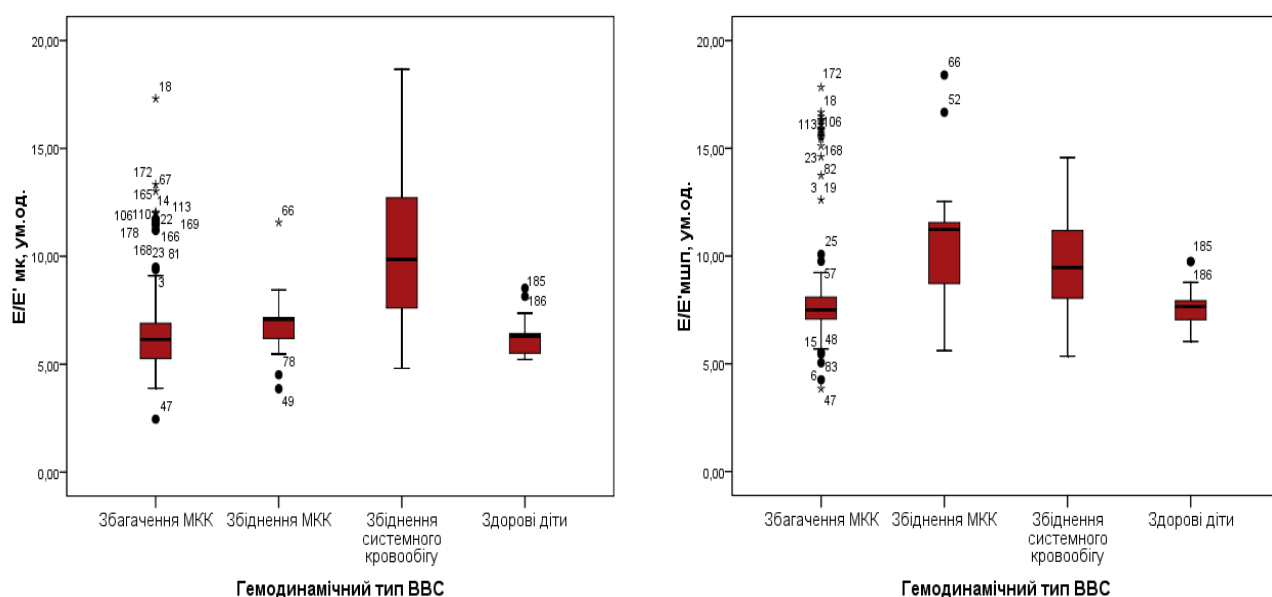


Рис. 4.4. Показники співвідношення піків раннього діастолічного наповнення лівого шлуночку (E/E') в залежності від гемодинамічного типу

вродженої вади серця.

Найбільш виражені ознаки недостатнього розслаблення міокарда ПШ виявлено при ВВС із збідненням МКК, де співвідношення $E/E'_{\text{тк}}$ було вищим за показник здорових дітей в 1,63 рази ($7,55 \pm 0,45$ ум.од. та $4,64 \pm 0,12$ ум.од., відповідно, $p < 0,01$) (рис.4.5).

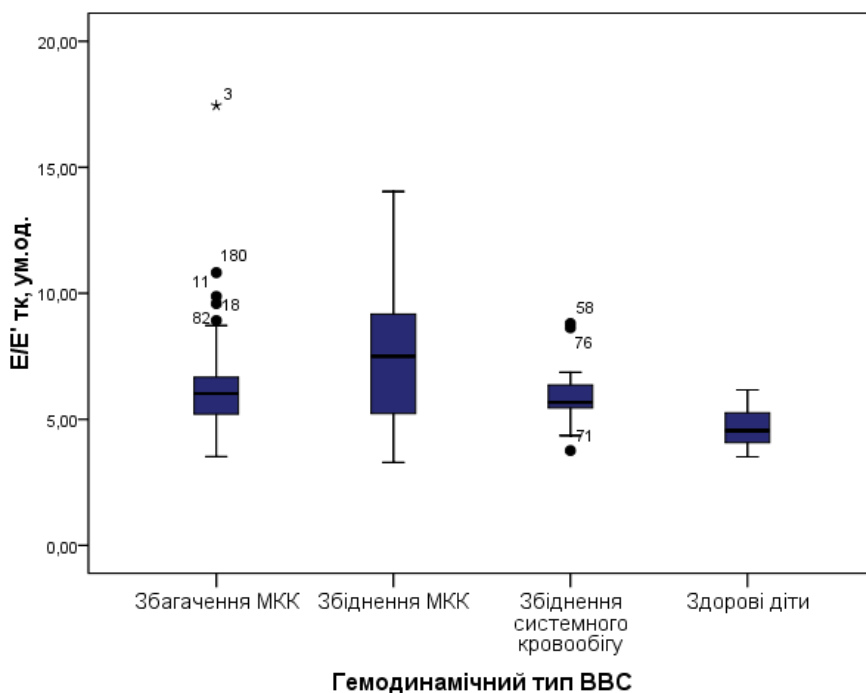


Рис. 4.5. Показники співвідношення піків раннього діастолічного наповнення правого шлуночка (E/E') в залежності від гемодинамічного типу вродженої вади серця.

Спостереження за дітьми з ВВС із збідненням МКК після оперативного лікування супроводжувалось достовірним зростанням шансів розвитку у них релаксацийних порушень з боку ПШ (для $E/E'_{\text{тк}} > 7,1$ ум.од.: $OR = 6,025$; 95 % CI 2,738-13,257), а при ВВС із збідненням системного кровообігу суттєво зростали шанси розвитку ДД ЛШ (для $E/E'_{\text{мк}} > 7,5$ ум.од.: $OR = 18,714$; 95 % CI 7,201-48,635), що відображає вплив залишкових градієнтів над анатомічними дефектами на діастолічні характеристики міокарда навіть у разі радикальної корекції (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Аналіз відношення шансів (OR) змін співвідношення піків раннього діастолічного наповнення шлуночків (E/E') у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції

Показник	ВВС із збагаченням МКК n=119		ВВС із збідненням МКК n=35		ВВС із збідненням системного кровообігу n=30	
	OR	CI 95 %	OR	CI 95 %	OR	CI 95 %
$E/E'_{\text{МК}} > 7,5$ ум.од.	0,343	0,173- 0,681	0,145	0,033- 0,629	18,714	7,201- 48,635
$E/E'_{\text{МШП}} > 7,8$ ум.од.	0,096	0,045- 0,203	1,180	3,754- 33,296	4,048	1,640- 9,992
$E/E'_{\text{ТК}} > 7,1$ ум.од.	0,520	0,264- 1,023	6,025	2,738- 13,257	0,173	0,040- 0,757

Клінічні симптоми СН можуть бути обумовлені ДД, тому наступним етапом нашої роботи було дослідження діастолічної функції міокарда за показником E/E' залежно від ступеня клінічних проявів СН.

Загалом, клінічне прогресування СН супроводжувалось достовірним наростанням значення E/E' на всіх міокардіальних сегментах. Так, співвідношення $E/E'_{\text{МК}}$ при СН I ступеня збільшувалось на 16,5 % ($7,19 \pm 0,21$ ум.од.), а при СН II ступеня – на 38 % ($8,50 \pm 0,67$ ум.од.) відносно показника здорових дітей ($p < 0,01$). Аналогічно змінювалось $E/E'_{\text{МШП}}$ – на 22,6 % при СН I ст. та на 29 % при СН II ст. (рис. 4.6).

Нами встановлено, що у дітей з ВВС, ще до клінічної маніфестації СН відмічається достовірне підвищення співвідношення піків раннього діастолічного наповнення ПШ – $E/E'_{\text{ТК}}$ ($5,81 \pm 0,30$ ум.од.), що на 20,14 % відрізняє його від показника здорових дітей ($4,64 \pm 0,12$ ум.од., $p < 0,01$), окрім того $E/E'_{\text{ТК}}$ при СН I ст. збільшувалось на 39 % та на 45 % при СН II ст. відносно показників здорових дітей ($p < 0,01$) (рис. 4.7).

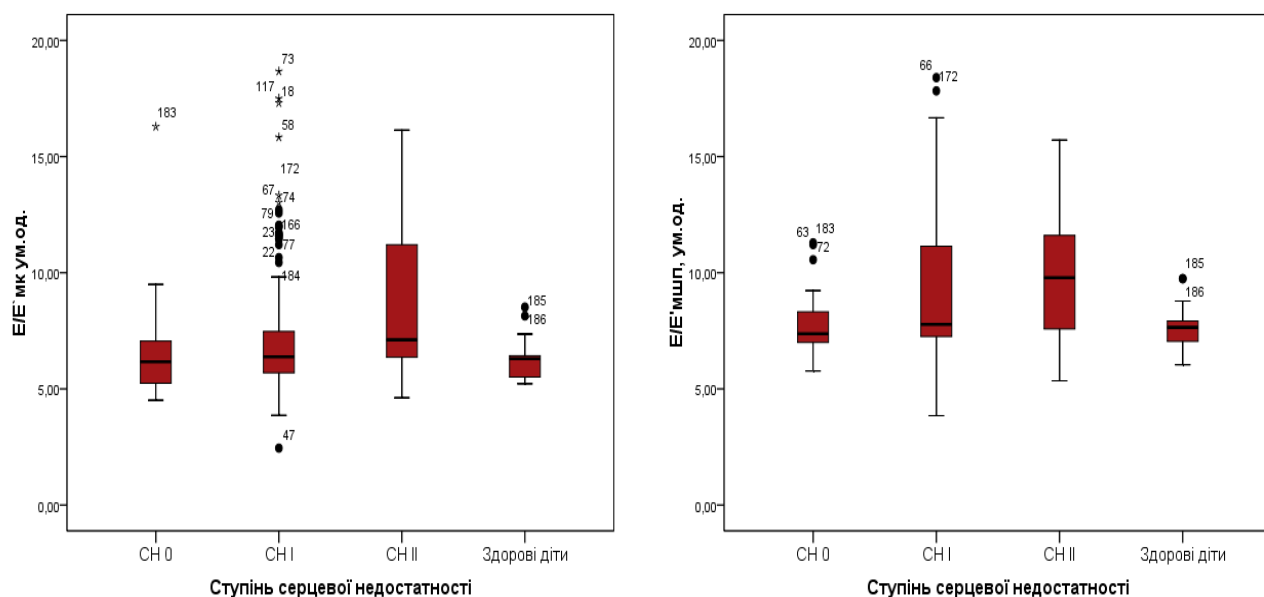


Рис. 4.6. Показники співвідношення піків раннього діастолічного наповнення лівого шлуночку (E/E') в залежності від ступеня серцевої недостатності.

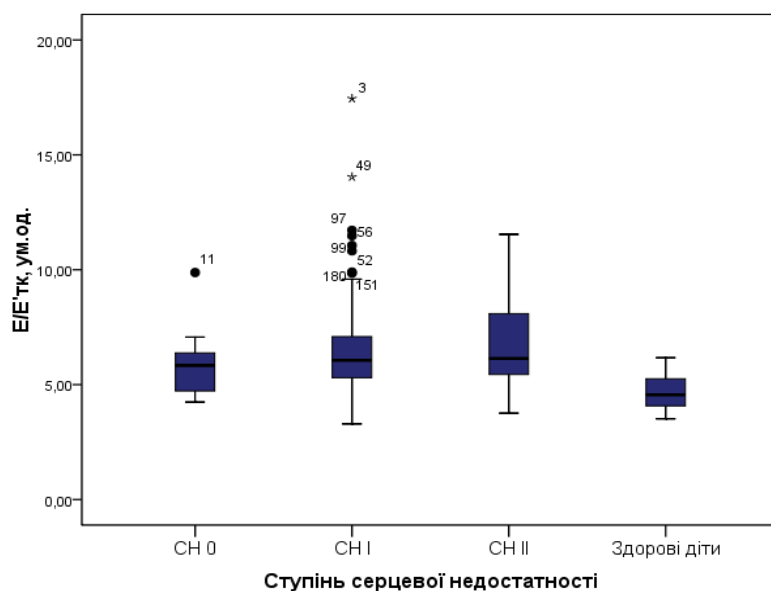


Рис. 4.7. Показники співвідношення піків раннього діастолічного наповнення правого шлуночку (E/E') в залежності від ступеня серцевої недостатності.

Клінічна маніфестація СН у дітей з ВВС асоціювалась із зростанням шансів збільшення значення співвідношення $E/E'_{\text{МК}} > 7,5$ ум.од. (OR=2,014; 95 % CI 1,562-7,212).

Особливості вентрикулярної функції шлуночків серця в діастолу, залежно від тривалості післяопераційного катамнезу (табл. 4.15) свідчать про достовірне збільшення співвідношення E/E' по всім міокардіальним сегментам, як в перші 5 років після оперативного втручання, так і в більш віддаленні терміни після оперативної корекції ($p < 0,01$), але слід зазначити, що діти, які спостерігались в терміни після операції більше 5 років мали достовірне збільшення шансів на зростання значення співвідношення $E/E'_{\text{МШП}} > 11,2$ ум.од. (OR=2,871; 95 % CI 1,428-5,772) та $E/E'_{\text{ТК}} > 7,1$ ум.од. (OR=2,135; 95 % CI 1,078-4,229), що вказує на знижену здатність міокарда шлуночків компенсувати залишкові гемодинамічні перевантаження після корекції ВВС.

Таблиця 4.15

Показники співвідношення піків раннього діастолічного наповнення шлуночків (E/E') у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції в залежності від тривалості післяопераційного катамнезу

Показник	Діти з ВВС, n=184		Здорові діти, n=40
	До 5 років, n=92	Більше 5 років, n=92	
$E/E'_{\text{МК}}$, ум.од.	7,72±0,34*	7,18±0,25*	6,17±0,12
$E/E'_{\text{МШП}}$, ум.од.	9,74±0,35*	8,59±0,26*	7,54±0,13
$E/E'_{\text{ТК}}$, ум.од.	6,78±0,19*	6,07±0,21*	4,64±0,12

Примітка. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

Аналіз типів ДД виявив відмінності, залежно від тривалості післяопераційного катамнезу. В ході дослідження у дітей з ВВС після оперативної корекції виділяли три типи ДД, а саме І тип – уповільненого розслаблення, II тип – псевдонормалізації та III тип – рестриктивного наповнення. По мірі прогресування релаксаційних порушень відбувається

трансформація ДД від I до III типу.

Діастолічні порушення ЛШ було виявлено у 91 дитини ($49,46 \pm 3,69$ %) з ВВС, причому у дітей з післяопераційним стажем більше 5 років в 1,33 раза частіше, ніж у хворих з меншим терміном після операції – 52 ($56,52 \pm 5,17$ %) та 39 ($42,39 \pm 5,15$ %) дітей, відповідно, ($p < 0,05$). Перший тип ДД ЛШ достовірно превалював в 2,33 рази в терміні після оперативної корекції ВВС до 5 років ($p < 0,05$), в свою чергу частота III типу переконливо зростала в 3,90 раза у тих дітей, які були прооперовані більше 5 років тому ($p < 0,01$) (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Типи діастолічної дисфункції шлуночків серця у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції в залежності від тривалості післяопераційного катамнезу

Типи ДД	Лівий шлуночок				Правий шлуночок			
	До 5 років, n=92		Більше 5 років, n=92		До 5 років, n=92		Більше 5 років, n=92	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I тип	21	$22,83 \pm 4,38^*$	9	$9,78 \pm 3,10$	17	$18,48 \pm 4,05$	23	$25,00 \pm 4,51$
II тип	8	$8,70 \pm 2,94$	4	$4,35 \pm 2,13$	5	$5,43 \pm 2,36$	10	$10,87 \pm 3,25$
III тип	10	$10,87 \pm 3,25$	39	$42,39 \pm 5,15^{**}$	9	$9,78 \pm 3,10$	15	$16,30 \pm 3,85$
Всього	39	$42,39 \pm 5,15$	52	$56,52 \pm 5,17^*$	31	$33,70 \pm 4,93$	48	$52,17 \pm 5,21^*$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – різниця вірогідна між групами з післяопераційним катамнезом до та більше 5 років;
2. ** – $p < 0,01$ – різниця вірогідна між групами з післяопераційним катамнезом до та більше 5 років.

Порушення релаксації ПШ в групі дітей з ВВС відмічалось у 79 хворих ($42,93$ %) і мало тенденцію до зростання її частоти в 1,55 рази у віддаленому (більше 5 років) терміні після оперативної корекції – з $33,70 \pm 4,93$ % до

52,17±5,21 % ($p<0,05$). Незалежно від терміну після операції переважав І тип ДД ПШ, що може свідчити про незавершенність процесів гемодинамічної адаптації.

4.2 Біохімічні маркери розвитку серцевої недостатності та фіброзоутворення в міокарді у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції

Ключовим моментом в ремоделюванні міокарда та прогресуванні СН є розвиток фіброзу серцевого м'язу, ознаками якого може бути активація каскаду біологічних маркерів, як наслідок міокардіального стресу та пошкодження кардіоміоцитів. Одним з розчинних білків, що сприяє міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагена в кардіоміоцитах є галектин-3, із його предикторною роллю в декомпенсації серцевої діяльності. Саме тому, доцільним було визначення не тільки вмісту цих маркерів в сироватці крові у дітей з ВВС після оперативної корекції, а і його співставлення із клініко-параклінічними особливостями перебігу захворювання.

У всіх дітей з ВВС вміст галектину-3 в сироватці крові становив (7,04±0,21) нг/мл. Аналіз змін його рівня, залежно від гемодинамічного типу вади серця, встановив його достовірне підвищення в 1,36-2,02 рази при всіх типах ВВС ($p<0,01$) (табл. 4.17). Проте, при ВВС із збідненням системного кола кровообігу рівень галектину-3 перевищував подібний при вадах із збідненням МКК на 50,48 % ($p<0,01$).

Рівень КФК-МВ у хворих дітей перевищував показник здорових дітей в 1,30-1,44 рази ($p<0,01$), а при ВВС із збідненням системного кола кровообігу її вміст достовірно відрізнявся на 13,26 % від показників у дітей з вадами із збідненням МКК ($p<0,01$). На противагу іншим біомаркерам, вміст АсТ в сироватці крові достовірно не відрізнявся в групах обстежених дітей. Зв'язок із підвищенням рівня галектину-3 $>6,21$ нг/мл та вмісту КФК-МВ $>25,00$ Од/л був сильнішим при ВВС із збідненням системного кровообігу ($OR=2,458$; 95 % CI 1,059-5,707 та $OR=5,059$; 95 % CI 1,958-13,074, відповідно).

Таблиця 4.17

**Вміст маркерів міокардіальної дисфункції в сироватці крові у
обстежених дітей**

Показник	ВВС із збагаченням МКК n=119	ВВС із збідненням МКК n=35	ВВС із збідненням системного кровообігу n=30	Всі діти з ВВС n=184	Здорові діти n=40
Галектин-3, нг/мл	7,08±0,21*	5,69±0,27*	8,42±0,86*;**	7,04±0,21*	4,17±0,17
КФК-МВ, Од/л	22,73±0,37*	21,66±0,50*	24,53±0,76*;**	22,82±0,29*	18,93±0,79
АсТ, у/л	22,92±0,62	24,23±1,24	25,42±1,63	23,58±0,54	22,61±0,84

Примітки:

1. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС із збідненням МКК.

Нами встановлено достовірне підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові і у хлопчиків, і у дівчаток (в 1,69 рази) ($p < 0,01$) порівняно із здоровими дітьми, без статевих відмінностей (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

**Статевий та віковий розподіл вмісту маркерів міокардіальної дисфункції в
сироватці крові у обстежених дітей**

Показники	Діти з ВВС, n=184						Здорові діти, n =40
	Хлопчики n=93	Дівчата n=91	< 1 року, n=7	1-7 роки, n=63	8-12 років, n=58	13-18 років, n =56	
Галектин-3, нг/мл	7,05±0,30*	7,02±0,28*	7,78±1,09*	6,51±0,34*	7,24±0,44*	7,32±0,29*	4,17±0,17
КФК-МВ, Од/л	23,31±0,38*	22,31±0,44*	24,36±0,85*	23,63±0,51*	23,60±0,44*	20,90±0,53*	18,93±0,79
АсТ, у/л	24,10±0,80	23,05±0,71	27,90±6,47	24,54±1,03	23,93±0,70	21,60±0,81	22,61±0,84

Примітка. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

Статевий розподіл маркерів КФК-МВ та АсТ не виявив достовірних відмінностей в групі хворих дітей. Рівень КФК-МВ у дітей з ВВС достовірно відрізнявся від показників здорових дітей у всіх вікових категоріях, при чому у дітей до 1 року її вміст перевищував показник здорових дітей в 1,29 рази ($p<0,01$).

При дослідженні вмісту галектину-3 залежно від віку, встановлено його достовірне зростання у всіх вікових групах у порівнянні із здоровими дітьми ($p<0,01$). У дітей молодшої вікової категорії (до 1 року) рівень галектину-3 був найбільшим і становив $7,78\pm 1,09$ нг/мл та у 1,87 рази перевищував його вміст у здорових обстежених ($p<0,01$). У пацієнтів старших вікових груп рівень даного маркеру в сироватці крові також був достовірно підвищеним у порівнянні із здоровими дітьми (у 1,56-1,76 рази) ($p<0,01$). Проте, вірогідної різниці вмісту галектину-3 між різними віковими категоріями у дітей з ВВС не виявлено.

Аналізуючи показники вмісту галектину-3 в сироватці крові залежно від ступеня СН, спостерігається чітка тенденція до збільшення його рівня по мірі прогресування клінічних проявів СН у дітей з ВВС після оперативної корекції. Навіть при відсутності клінічних ознак декомпенсації серцевої діяльності у хворих дітей рівень галектину-3 вже був достовірно вищим за показник здорових дітей в 1,58 рази ($6,59\pm 0,43$ нг/мл та $4,17\pm 0,17$ нг/мл, $p<0,01$) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Вміст маркерів міокардіальної дисфункції в сироватці крові в залежності від ступеня серцевої недостатності у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції

Показник	Діти з ВВС, n=184			Здорові діти, n=40
	СН 0 ст, n=20	СН I ст, n=138	СН II ст, n=26	
Галектин-3, нг/мл	$6,59\pm 0,43^*$	$6,98\pm 0,23^*$	$7,66\pm 0,26^{*};^{**}$	$4,17\pm 0,17$
КФК-МВ, Од/л	$21,26\pm 1,12$	$22,98\pm 0,30^*$	$23,18\pm 1,00^*$	$18,93\pm 0,79$
АсТ, у/л	$24,31\pm 1,36$	$23,07\pm 0,61$	$25,73\pm 1,70$	$22,61\pm 0,84$

Примітки:

1. * – $p<0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p<0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей без клінічних проявів СН.

Відповідно, при I та II ступенях СН сироватковий рівень галектину-3 перевищував даний показник у здорових дітей в 1,67 та 1,84 рази ($p<0,01$). Крім того, при СН II ступеня рівень галектину-3 достовірно перевищував (на 16,24 %, $p<0,05$) аналогічний показник у дітей з ВВС без клінічних ознак СН, а шанси на його зростання понад 6,21 нг/мл збільшувались майже вдвічі ($OR=1,889$; 95 % CI 1,094-4,491).

Вміст КФК-МВ в сироватці крові у дітей з ВВС достовірно перевищував показники здорових дітей в 1,21-1,23 рази лише у разі наявності клінічних проявів серцевої недостатності ($p<0,01$), але шанси на його зростання більше 25 Од/л були нижче статистично значимого рівня ($OR=1,575$; 95 % CI 0,612-4,054).

При аналізі рівнів галектину-3 у обстежених дітей залежно від віддаленості після оперативного втручання, мало місце достовірне підвищення даного маркеру в 1,52 рази ($6,34\pm0,25$ нг/мл) у дітей з післяопераційним катамнезом до 5 років та в 1,86 рази ($7,74\pm0,31$ нг/мл) у хворих з тривалістю більше 5 років порівняно із показником здорових дітей ($p<0,01$) (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Вміст маркерів міокардіальної дисфункції в сироватці крові в залежності від тривалості післяопераційного катамнезу у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції

Показник	Діти з ВВС, n=184		Здорові діти, n=40
	До 5 років, n=92	Більше 5 років, n=92	
Галектин-3, нг/мл	$6,34\pm0,25^*$	$7,74\pm0,31^{*,**}$	$4,17\pm0,17$
КФК-МВ, Од/л	$23,09\pm0,46^*$	$21,15\pm0,95$	$18,93\pm0,79$
АсТ, u/l	$24,56\pm0,87$	$22,60\pm0,61$	$22,61\pm0,84$

Примітки:

1. * – $p<0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p<0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з тривалістю післяопераційного катамнезу менше 5 років.

У дітей з наявністю ВВС, післяопераційний стаж яких становив понад 5 років, рівень галектину-3 достовірно відрізнявся (на 18,09 %, $p<0,01$) від

аналогічного показника у дітей з меншим терміном після оперативного втручання. Дана тенденція свідчить про прогресування процесів фіброзоутворення в міокарді на фоні залишкової патології при ВВС після оперативної корекції. Вміст КФК-МВ достовірно перевищував (на 21,98 %, $p<0,01$) показники здорових дітей лише в перші 5 років післяопераційного спостереження, а коливання рівнів АсТ виявились недостовірними протягом всього терміну післяопераційного катамнезу.

При дослідженні біохімічних показників в якості маркерів прогресування СН у дітей з ВВС в різні строки після оперативної корекції встановлено, що збільшення терміну понад 5 років достовірно збільшувало шанси на підвищення рівня галектину-3 $> 6,21$ нг/мл ($OR=2,917$; 95 % CI 1,602-5,312). Крім того, сила зв'язку збільшувалась при вмісті галектину-3 в сироватці крові, що відповідає верхньому квантилю $> 7,73$ нг/мл ($OR=5,271$; 95 % CI 2,420-11,484). Шанси на зростання КФК-МВ > 25 Од/л у дітей після 5 років спостереження були нижче статистично значимого рівня ($OR=0,546$; 95 % CI 0,273-1,090).

Визначення вмісту галектину-3 в сироватці крові, залежно від типу електрокардіографічних порушень (табл. 4.21) показало його підвищення в межах 1,47-2,19 рази при всіх типах електрокардіографічних синдромів ($p<0,01$). Зокрема, рівень галектину-3 при гіпертрофії міокарда ЛШ ($9,15\pm 0,92$ нг/мл) та порушенні провідності по лівій ніжці пучка Гіса ($8,34\pm 0,43$ нг/мл) відрізнявся від показника здорових дітей більше ніж вдвічі ($p<0,01$). Наявність гіпертрофії ЛШ є прогностично неблагоприємним фактором, щодо підвищення шансів зростання рівня галектину-3 в сироватці крові $> 6,21$ нг/мл ($OR=3,585$; 95 % CI 1,133-11,347).

При наявності гіпертрофії ПШ то блокаді ПНПГ, у дітей з ВВС показники значень галектину-3 достовірно перевищували показників здорових дітей більше ніж на половину (на 55,64-59,47 %) ($p<0,01$), але були достовірно меншими ($p<0,01$), ніж при ураженні лівих камер серця, що пов'язано із більшою масою міокарда ЛШ порівняно із правим.

**Розподіл рівнів маркерів міокардіальної дисфункції в сироватці крові
у обстежених дітей в залежності від електрокардіографічних порушень**

Показник	Порушення ритму, n=60		Порушення провідності, n=132			Гіпертрофія камер, n=60		Здорові діти, n=40
	Номотопні, n=55	Гетеротопні, n=13	НБ ПНПГ n=66	ПБ ПНПГ n=56	НБ ЛНПГ n=10	ЛШ, n= 18	ПШ, n=42	
Галектин-3, нг/мл	6,14±0,35*	7,04±0,40*	6,65±0,23*	6,49±0,31*	9,15±0,92***	8,34±0,43**	6,57±0,37*	4,17±0,17
КФК-МВ, Од/л	22,65±0,67*	23,51±1,22*	22,44±0,53*	22,26±0,50*	23,71±0,62*	24,31±1,16*	22,92±0,42*	18,93±0,79
АсТ, у/л	24,36±1,01	24,28±1,51	22,38±0,75	23,75±0,92	22,50±2,02	26,70±2,30	24,04±0,96	22,61±0,84

Примітки:

1. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників при гіпертрофії ПШ.
3. *** – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників при інших типах порушення провідності.

Участь галектину-3 в процесах фіброзування серцевого м'язу, створює умови для електричної нестабільності міокарда та розвитку порушень ритму. Це зумовлює достовірне зростання рівнів даного маркеру на 47,24 % при номотопних порушеннях ритму ($6,14 \pm 0,35$ нг/мл) та на 68,82 % при гетеротопних ($7,04 \pm 0,40$ нг/мл) порівняно із здоровими дітьми ($p < 0,01$). Виявлені у хворих дітей порушення ритму та провідності, а також гіпертрофія камер серця супроводжувались підвищенням рівня КФК-МВ на 17,59-28,42 % ($p < 0,01$) без достовірних відмінностей між різними електрокардіографічними синдромами. Аналіз рівнів АсТ в сироватці крові у дітей з ВВС не виявив достовірних відмінностей.

В ході дослідження, нами було проаналізовано показники міокардіальної функції у дітей з ВВС по даним ЕХО-КГ з використанням ТД залежно від рівня біохімічних маркерів. При вивченні показників систолічної функції міокарда обох шлуночків серця було відмічено, що у дітей з ВВС мало місце достовірне

зниження показників скоротливої функції міокарда ЛШ, а саме ФВ на 4,31-7,98 %, систолічних міокардіальних швидкостей $S'_{\text{МК}}$ на 18,96-30,29 % та $S'_{\text{МШП}}$ на 18,18-24,69 %, порівняно із здоровими дітьми для всіх квартилей галектину-3 ($p<0,01$). Достовірних відмінностей вказаних систолічних показників ЛШ між представленими квартилями галектину-3 виявлено не було. При аналізі систолічної функції міокарда ПШ у дітей з ВВС після оперативної корекції, також відмічалось достовірне зниження ехокардіографічних показників, а саме TAPSE на 31,29-57,35 % та $S'_{\text{ТК}}$ на 27,49-36,75 % порівняно із здоровими дітьми для всіх квартилей галектину-3 ($p<0,01$). Проте, аналогічно з результатами для ЛШ, достовірних відмінностей показників скоротливої здатності міокарда ПШ між представленими квартилями галектину-3 виявлено не було (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

**Вміст галектину-3 залежно від ехокардіографічних показників
систолічної функції міокарда обох шлуночків серця у обстежених дітей**

Показник	Галектин-3				Всі діти з ВВС, n=184	Здорові діти, n=40
	1 квартиль ($< 5,62$ нг/мл), n=45	2 квартиль ($5,62-6,21$ нг/мл), n=48	3 квартиль ($6,22-7,73$ нг/мл), n=45	4 квартиль ($>7,73$ нг/мл), n=46		
ФВ, %	66,18 $\pm 0,84$	65,31 $\pm 0,77^*$	64,18 $\pm 0,90^*$	63,93 $\pm 0,85^*$	64,90 $\pm 0,42^*$	69,03 $\pm 0,64$
$S'_{\text{МК}}$, см/с	8,28 $\pm 0,23^*$	7,61 $\pm 0,17^*$	7,56 $\pm 0,21^*$	7,80 $\pm 0,18^*$	7,81 $\pm 0,10^*$	9,85 $\pm 0,28$
$S'_{\text{МШП}}$, см/с	6,36 $\pm 0,18^*$	6,55 $\pm 0,12^*$	6,71 $\pm 0,15^*$	6,56 $\pm 0,09^*$	6,54 $\pm 0,07^*$	7,93 $\pm 0,13$
TAPSE, см	1,36 $\pm 0,04^*$	1,39 $\pm 0,04^*$	1,63 $\pm 0,05^*$	1,53 $\pm 0,04^*$	1,48 $\pm 0,02^*$	2,14 $\pm 0,03$
$S'_{\text{ТК}}$, см/с	9,36 $\pm 0,29^*$	9,49 $\pm 0,21^*$	10,04 $\pm 0,28^*$	9,91 $\pm 0,20^*$	9,70 $\pm 0,12^*$	12,8 $\pm 0,17$

Примітка. * – $p<0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

Зниження показників систолічної функції міокарда ЛШ, а саме ФВ<60 %, та $S_{\text{МК}}^{\text{'}} < 7,7$ см/с достовірно асоціювалось із зростанням вмісту галектину-3 понад 6,21 нг/мл (OR=4,200; 95 % CI 1,346-13,101 та OR=1,303; 95 % CI 1,063-2,559, відповідно).

Наступним етапом нашого дослідження було дослідження релаксаційних властивостей міокарда, залежно від біохімічних показників. При аналізі доплерівського спектру діастолічного руху латеральної частини фіброзного кільця МК встановлено, що у дітей з ВВС після оперативної корекції достовірно знижена швидкість в фазу ранньої діастолі ($E_{\text{МК}}^{\text{'}}$) на 10,18-26,46 % при різних рівнях галектину-3 у порівнянні із здоровими дітьми ($p < 0,01$). На додаток, найнижчі значення $E_{\text{МК}}^{\text{'}}$ ($12,85 \pm 0,52$ см/с) відповідали найбільшим концентраціям галектину-3 в сироватці крові – $> 7,73$ нг/мл (4 квартиль) та достовірно відрізнялись на 14,71 % від $E_{\text{МК}}^{\text{'}}$ ($14,74 \pm 0,36$ см/с), що відповідали 1 квартилю ($p < 0,05$) (табл. 4.23).

Крім зниження ранніх діастолічних швидкостей, відмічались зміни і інших показників діастолічної функції міокарда ЛШ, а саме по мірі наростання концентрації галектину-3 знижувалось значення $E_{\text{МК}}^{\text{'}}/A_{\text{МК}}^{\text{'}}$ та подовжувався час діастолічної релаксації ЛШ IVRT_{МК}. Так, при рівні галектину-3 $> 7,73$ нг/мл (4 квартиль) співвідношення $E_{\text{МК}}^{\text{'}}/A_{\text{МК}}^{\text{'}}$ зменшувалось до $1,81 \pm 0,09$ ум.од., що достовірно відрізняло його від показника здорових дітей ($2,05 \pm 0,03$ ум.од.) на 13,26 % ($p < 0,01$) та від значень, що відповідали нижньому квартилю галектина-3 ($2,37 \pm 0,08$ ум.од.) на 30,94 % ($p < 0,05$). В свою чергу, при зростанні сироваткової концентрації галектину-3 до рівня 4 квартилю спостерігалось подовження часу IVRT_{МК} до $79,06 \pm 2,68$ мс, що достовірно відрізняло його на 22,61 % від показника здорових дітей ($64,48 \pm 0,64$ мс) ($p < 0,01$) та від значень, що відповідали нижньому квартилю ($64,26 \pm 3,08$) на 23,03 % ($p < 0,05$). Виявлені зміни відображають роль галектину-3, як фактора, що підвищує жорсткість міокарда ЛШ та знижує його активне розслаблення. Аналіз розподілу показників доплерівського спектру діастолічного руху МШП з урахуванням представлених квартилей галектину-3 не виявив достовірних відмінностей.

**Показники діастолічної функції міокарда лівого шлуночку у дітей з
вродженими вадами серця в залежності від рівня галектину-3**

Показник	Галектин-3				Всі діти з ВВС, n=184	Здорові діти, n=40
	1 квартиль ($< 5,62$ нг/мл), n=45	2 квартиль (5,62- 6,21 нг/мл), n=48	3 квартиль (6,22- 7,73 нг/мл), n=45	4 квартиль ($>7,73$ нг/мл), n=46		
Латеральна частина фіброзного кільця МК						
E` _{МК} , см/с	14,74 ±0,36*	14,05 ±0,36*	13,12 ±0,46*	12,85 ±0,52*,**	13,69 ±0,22*	16,24 ±0,33
A` _{МК} , см/с	6,37* ±0,18	6,49* ±0,13	6,56* ±0,14	6,97 ±0,18*	6,60 ±0,08*	7,94 ±0,16
E` <sub>МК</sub> /A` _{МК} , ум.од.	2,37 ±0,08	2,20 ±0,06	2,02 ±0,07	1,81 ±0,09*,**	2,13 ±0,04	2,05 ±0,03
IVRT _{МК} , мс	64,26 ±3,08	74,39* ±2,58	71,13* ±2,53	79,06 ±2,68*,**	72,28 ±1,41*	64,48 ±0,64
Базальна частина МШП						
E` _{МШП} , см/с	10,81 ±0,30*	11,05 ±0,21*	10,51 ±0,24*	10,75 ±0,20*	10,79 ±0,12*	13,26 ±0,25
A` _{МШП} , см/с	5,81 ±0,13*	5,83 ±0,10*	5,93 ±0,14*	5,83 ±0,09*	5,85 ±0,06*	6,45 ±0,06
E` <sub>МШП</sub> /A` _{МШП} , ум.од.	1,89 ±0,06*	1,92 ±0,05	1,82 ±0,07*	1,87 ±0,05*	1,88 ±0,03*	2,06 ±0,03
IVRT _{МШП} , мс	70,96 ±2,60*	74,59 ±2,31	72,84 ±2,33*	75,19 ±1,75*;	73,43 ±1,12*	68,70 ±1,03

Примітки:

1. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників, що відповідають 1 квартилю концентрації галектина-3.

Зростання вмісту галектину-3 $> 7,73$ нг/мл достовірно підвищувало шанси щодо змін інструментальних маркерів діастолічних порушень лівого шлуночку, а саме $E'_{МК}/A'_{МК} < 1$ (OR=6,013; 95 % CI 1,673-21,608) та $IVRT_{МК} > 84$ мс (OR=3,618; 95 % CI 1,761-7,435).

Аналіз показників релаксації ПШ по даним ТД залежно від рівня біохімічних показників у пацієнтів з ВВС встановив, що діастолічні швидкості руху фіброзного кільця ТК та час $IVRT_{TK}$ достовірно відрізнялись від показників здорових дітей при всіх квартильних значеннях галектину-3 ($p<0,01$). Слід зазначити, що при підвищенні даного маркера до рівня 4 квартилю, співвідношення E'_{TK}/A'_{TK} зменшувалось до $1,39\pm0,05$ ум.од., достовірно відрізняло його від показника здорових дітей ($1,81\pm0,03$ ум.од.) на 30,22 % ($p<0,01$) та від значень, що відповідали нижньому квартилю ($1,60\pm0,09$ ум.од.) на 15,11 % ($p<0,05$). В свою чергу, при рівні галектину-3 $>7,73$ нг/мл спостерігалось подовження часу $IVRT_{TK}$ до $75,18\pm0,91$ мс, що достовірно відрізняло його на 23,90 % від показника здорових дітей ($60,68\pm0,57$ мс) ($p<0,01$) та від значень, що відповідали нижньому квартилю галектину-3 ($71,44\pm1,02$) на 5,24 % ($p<0,05$) (табл. 4.24).

Таблиця 4.24

Показники діастолічної функції міокарда правого шлуночку у дітей з вродженими вадами серця в залежності від рівня галектину-3

Показник	Галектин-3				Всі діти з ВВС, n=184	Здорові діти, n=40
	1 квартиль (< 5,62 нг/мл), n=45	2 квартиль (5,62-6,21 нг/мл), n=48	3 квартиль (6,22-7,73 нг/мл), n=45	4 квартиль (>7,73 нг/мл), n=46		
E'_{TK} , см/с	10,59 $\pm 0,38^*$	10,22 $\pm 0,29^*$	10,45 $\pm 0,32^*$	10,18 $\pm 0,27^*$	10,36 $\pm 0,16^*$	16,19 $\pm 0,14$
A'_{TK} , см/с	7,13 $\pm 0,28^*$	6,89 $\pm 0,22^*$	6,92 $\pm 0,23^*$	7,73 $\pm 0,26^*$	7,16 $\pm 0,12^*$	9,00 $\pm 0,11$
E'_{TK}/A'_{TK} , ум.од.	1,60 $\pm 0,09$	1,55 $\pm 0,06^*$	1,53 $\pm 0,06^*$	1,39 $\pm 0,05^{*;**}$	1,52 $\pm 0,03^*$	1,81 $\pm 0,03$
$IVRT_{TK}$, мс	71,44 $\pm 1,02^*$	73,71 $\pm 2,33^*$	72,53 $\pm 3,40^*$	75,18 $\pm 0,91^{*;**}$	73,23 $\pm 1,43^*$	60,68 $\pm 0,57$

Примітки:

1. * – $p<0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p<0,05$ – різниця вірогідна відносно показників, що відповідають 1 квартилю концентрації галектина-3.

Збільшення вмісту галектину-3 понад 7,73 нг/мл збільшувало шанси на подовження часу релаксації ПШ $IVRT_{TK} > 91$ мс ($OR=1,920$; 95 % CI 1,026-3,981).

Проведений нами аналіз співвідношення E/E' у дітей з ВВС по різних міокардіальним сегментам залежно від рівня галектину-3 встановив, що значення E/E'_{MK} підвищувалось у пацієнтів з більшим вмістом даного маркера в сироватці крові, а саме E/E'_{MK} достовірно відрізнялось від показників здорових дітей на 17,50-39,06 % в межах 2-4 квартилю ($p<0,01$), а також значення даного співвідношення на рівні верхнього квартилю ($8,58 \pm 0,55$ ум.од.) було достовірно вищим (на 35,33 %) порівняно із показником на рівні нижнього квартилю галектину-3 ($6,34 \pm 0,25$ ум.од.) ($p<0,05$). Міжквартильний розподіл співвідношення E/E'_{MSP} на рівні базальної частини МШП також виявив тенденцію до збільшення його значення по мірі наростання галектину-3 в сироватці крові, а саме з $8,60 \pm 0,24$ ум.од. до $9,61 \pm 0,35$ ум.од., що достовірно відрізняло його від показників здорових дітей на 14,06 % та 27,51 %, відповідно, ($p<0,01$). Також, слід відмітити, що E/E'_{MSP} на рівні верхнього квартилю було достовірно вищим (на 11,74 %) порівняно із показником на рівні нижнього квартилю галектину-3 ($p<0,05$). Отримані дані свідчать про вплив галектину-3 на розвиток патологічного субстрата, що сприяє прогресування релаксаційних порушень ЛШ (табл. 4.25).

Міжквартильний розподіл співвідношення діастолічних піків на рівні латеральної частини ТК не виявив достовірних відмінностей між E/E'_{TK} та зростанням рівня галектину-3 в крові, хоча всі значення E/E'_{TK} достовірно відрізнялись від показників здорових дітей на 34,48-44,40 % ($p<0,01$).

При дослідженні галектину-3 в якості прогностичного маркера порушень релаксації встановлено достовірне збільшення співвідношення $E/E'_{MK} > 7,5$ ум.од. при вмісті галектину-3 в сироватці крові $> 6,21$ нг/мл ($OR=2,643$; 95 % CI 1,297-5,384).

Таким чином, проведене дослідження показало, що у 72,28-76,63 % дітей з ВВС після оперативної корекції методом ТД визначається зниження показників позовжньої скоротливості лівого та правого шлуночків. Зміна спектра тканинної

доплерограми ЛШ в систолу випереджало інші показники його глобальної скоротливості, а саме зниження пікової систолічної міокардіальної швидкості ($S'_{\text{МК}}$) реєструвалося в 7,05 разів частіше, ніж падіння ФВ. При оцінці контрактильної функції ПШ спостерігалися паралельні зміни показників $S'_{\text{ТК}}$ і TAPSE, а саме, їх зниження на 31,96% і 44,59%, відповідно, в порівнянні з групою здорових дітей.

Таблиця 4.25

Показники співвідношення піків раннього діастолічного наповнення шлуночків (E/E') у дітей з вродженими вадами серця в залежності від рівня галектину-3

Показник	Галектин-3				Всі діти з ВВС, n=184	Здорові діти, n=40
	1 квартиль ($< 5,62$ нг/мл), n=45	2 квартиль ($5,62-6,21$ нг/мл), n=48	3 квартиль ($6,22-7,73$ нг/мл), n=45	4 квартиль ($>7,73$ нг/мл), n=46		
$E/E'_{\text{МК}}$, ум.од.	$6,34 \pm 0,25$	$7,25 \pm 0,38^*$	$7,63 \pm 0,39^*$	$8,58 \pm 0,55^{*;**}$	$7,45 \pm 0,21^*$	$6,17 \pm 0,12$
$E/E'_{\text{МШП}}$, ум.од.	$8,60 \pm 0,24^*$	$9,12 \pm 0,46^*$	$9,36 \pm 0,50^*$	$9,61 \pm 0,35^{*;**}$	$9,17 \pm 0,22^*$	$7,54 \pm 0,13$
$E/E'_{\text{ТК}}$, ум.од.	$6,24 \pm 0,27^*$	$6,32 \pm 0,22^*$	$6,43 \pm 0,32^*$	$6,70 \pm 0,33^*$	$6,42 \pm 0,14^*$	$4,64 \pm 0,12$

Примітки:

1. * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
2. ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників, що відповідають 1 квартилю концентрації галектина-3.

У дітей з ВВС після оперативної корекції мала місце зміна релаксаційних характеристик міокарда, а саме ДД ЛШ відзначалася в 49,46% випадків, правого – у 42,93% дітей. Нами відмічено, що у хворих з післяопераційним стажем більше 5 років ДД ЛШ виявляли в 1,33 рази частіше, ніж у хворих з меншим терміном після операції ($p < 0,05$). В структурі ДД ЛШ в терміни після оперативної корекції ВВС до 5 років в 2,33 рази ($p < 0,05$) превалував І тип

(уповільненого розслаблення), в свою чергу частота ІІІ типу переконливо збільшувалась в 3,90 раза у тих дітей, які були прооперовані більше 5 років тому ($p < 0,01$).

Частота порушень релаксації ПШ в групі дітей з ВВС зростала в 1,55 раза у віддаленому (більше 5 років) терміні після оперативної корекції ($p < 0,05$). Незалежно від терміну після операції переважав І тип ДД ПШ.

Раннім маркером діастолічних порушень міокарда є співвідношення E/E' , а саме у дітей з ВВС, ще до клінічної маніфестації СН відзначалося достовірно підвищення співвідношення піків раннього діастолічного наповнення ПШ $E/E'_{\text{тк}}$, що на 25,21 % відрізняло його від показника здорових дітей ($p < 0,01$).

Встановлено, що ВВС із збідненням системного кровообігу після оперативної корекції, по даним ТД достовірно частіше асоціювались із розвитком систолічної дисфункції ЛШ, а саме шанси на зниження $ФВ < 60\%$ зростали в 4,03 рази (95 % СІ 1,581-11,708), а для систолічних швидкостей руху фіброзного кільця МК, а саме $S'_{\text{мшп}} < 6,55$ см/с та $S'_{\text{мк}} < 7,7$ см/с в 6,32-10,25 разів (95 % СІ 2,300-17,388 та 95 % СІ 2,984-35,211, відповідно). При вадах із збідненням МКК, на етапі післяопераційного спостереження, по даним ТД зростали шанси на порушення контрактильної функції ПШ, що обумовлено зниженням амплітуди $TAPSE < 1,4$ см та $S'_{\text{мк}} < 9,4$ см/с ($OR = 7,969$; 95 % СІ 2,929-21,678 та $OR = 23,803$; 95 % СІ 5,505-102,923).

В післяопераційному катамнезі порушення фази діастолі мало місце при всіх типах ВВС. Серед основних швидкісних та часових показників по даним ТД, ВВС із збідненням системного кровообігу частіше асоціювались із зниженням $E'_{\text{мк}}/A'_{\text{мк}} < 1$ ум.од. ($OR = 76,500$; 95 % СІ 9,295-629,598), подовженням часу $IVRT_{\text{мк}} > 84$ мс ($OR = 2,267$; 95 % СІ 1,196-5,156) та зростанням значення співвідношення $E/E'_{\text{мк}} > 7,5$ ум.од. ($OR = 18,714$; 95 % СІ 7,201-48,635). При вадах із збідненням МКК зростали шанси на зниження значення співвідношення $E'_{\text{тк}}/A'_{\text{тк}} < 1$ ($OR = 7,413$; 95 % СІ 2,953-18,610), подовження часу релаксації ПШ - $IVRT_{\text{тк}} > 91$ мс ($OR = 1,910$; 95 % СІ 1,096-4,073), та збільшення $E/E'_{\text{тк}} > 7,1$ ум.од. ($OR = 6,025$; 95 % СІ 2,738-13,257). Раннім маркером ДД при вадах з

гіперволемією МКК було подовження часу релаксації шлуночків по всіх міокардіальним сегментам і зростанням шансів на них від 5,41 рази для $IVRT_{МК} > 84$ мс (95 % CI 1,297-5,384) до 12,54 рази для $IVRT_{ТК} > 91$ мс (95 % CI 1,297-5,384).

Клінічна маніфестація СН у пацієнтів з ВВС після оперативної корекції була обумовлена як зміною систолічних швидкісних показників роботи обох шлуночків, так і показниками діастолічної функції міокарда, а саме зростали шанси на зниження пікових систолічних швидкостей латеральних частин фіброзних кілець мітрального та трикуспідального клапанів $S'_{МК} < 7,7$ см/с та $S'_{ТК} < 9,4$ см/с (OR=3,056; 95 % CI 1,119-8,350 та OR=3,560; 95 % CI 1,236-10,252, відповідно), а також підвищувались шанси в 1,23-3,09 рази на зниження $E'_{МК}/A'_{МК} < 1$ та $E'_{ТК}/A'_{ТК} < 1$ (95 % CI 1,050-10,178 та 95 % CI 1,396-24,283), в 2 рази на подовження $IVRT_{МК} > 84$ мс та $E/E'_{МК} > 7,5$ ум.од. (95 % CI 1,059-5,266 та 95 % CI 1,562-7,212).

Наявність ознак гіпертрофії камер серця по даним ЕКГ була найбільш впливовим фактором на стан міокардіальної функції, порівняно з іншими електрокардіографічними синдромами. Так, гіпертрофія ЛШ в 3,85-4,88 рази підвищувала шанси на зниження систолічних швидкостей руху фіброзного кільця МК $S'_{МК} < 7,7$ см/с та $S'_{мшп} < 6,5$ см/с (95 % CI 1,297-5,384 та 95 % CI 1,297-5,384) та в 5,43 рази на зниження ФВ < 60 % (95 % CI 1,767-16,680). Гіпертрофія ПШ та порушення провідності по ПНПГ найбільш часто асоціювалась із зниженням амплітуди TAPSE $< 1,4$ см та зміною $S'_{ТК} < 9,4$ см/с (OR=3,569; 95 % CI 1,620-7,863 та OR=2,265; 95 % CI 1,079-4,753, відповідно).

У дітей, післяопераційний стаж яких становив понад 5 років, шанс зниження показників систолічної функції ПШ зростав в 1,30-1,55 рази, а зміна інструментальних маркерів діастолічної дисфункції в 2,14 рази, що відображає нездатність міокарда ПШ тривало компенсувати гемодинамічні перевантаження порівняно із ЛШ.

Вміст КФК-МВ в сироватці крові у дітей з ВВС достовірно перевищував показники здорових дітей в 1,21-1,23 рази лише у разі наявності клінічних

проявів серцевої недостатності ($p < 0,01$), але шанси на його зростання більше 25 Од/л були нижче статистично значимого рівня ($OR = 1,575$; 95 % CI 0,612-4,054).

Аналіз вмісту галектину-3 в сироватці крові у обстежених дітей, виявив його достовірне підвищення в 1,36-2,02 рази при всіх гемодинамічних типах ВВС ($p < 0,01$) порівняно із здоровими дітьми. Проте, при ВВС із збідненням системного кола кровообігу шанси на підвищення рівня галектину-3 $> 6,21$ нг/мл зростали в 2,46 рази (95 % CI 1,059-5,707) порівняно з іншими типами вад серця.

При співставленні рівнів галектину-3 та зміною інструментальних маркерів міокардіальної дисфункції встановлено, що шанси зниження систолічних показників $S_{\text{МК}} < 7,7$ см/с та $ФВ < 60$ % збільшувались в 1,30 та 4,20 рази (95 % CI 1,063-2,553 та 95 % CI 1,346-13,101) при вмісті галектину-3 $> 6,21$ нг/мл, а при значеннях, що відповідали верхньому квартилю ($> 7,73$ нг/мл) зростали шанси на зміни показників діастолічної функції міокарда обох шлуночків, а саме $E_{\text{МК}}/A_{\text{МК}} < 1$ ум.од. ($OR = 6,013$; 95 % CI 1,673-21,608), та подовження $IVRT_{\text{МК}} > 84$ мс та $IVRT_{\text{ТК}} > 91$ мс ($OR = 3,618$; 95 % CI 1,761-7,435 та $OR = 1,920$; 95 % CI 1,026-9,981, відповідно). Отримані дані свідчать про зв'язок між рівнем галектину-3 та прогресуванням систоло-діастолічних порушень, опосередкованих фіброзними змінами в міокарді.

Наявність гіпертрофії ЛШ за даними ЕКГ, на відміну від інших електрокардіографічних синдромів, асоціювалась із збільшенням шансів підвищення рівня галектину-3 $> 6,21$ нг/мл в 2,92 рази, що є прогностично несприятливим фактором в розвитку міокардіального фіброзу ($OR = 3,585$; 95 % CI 1,133-11,347).

В нашому дослідженні підвищення вмісту галектину-3 $> 6,21$ нг/мл збільшувало шанси на клінічну маніфестацію СН в 1,89 рази (95 % CI 1,094-4,491).

Діти із вмістом галектину-3 на рівні верхнього квартилю ($> 7,73$ нг/мл) в 5,27 разів частіше асоціювались з терміном після хірургічної корекції ВВС більше 5 років (95 % CI 2,420-11,484), що відображає гуморальні механізми прогресування дисфункції міокарда в післяопераційному катамнезі. Рівень КФК-

МВ достовірно перевищував (на 21,98 %, $p < 0,01$) показники здорових дітей лише в перші 5 років післяопераційного спостереження, а коливання рівнів АсТ виявились недостовірними протягом всього терміну післяопераційного катамнезу.

Основні положення розділу опубліковані у наступних друкованих працях:

1. Дудник В.М. Особливості діагностики міокардіальної дисфункції у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції / В.М. Дудник, О.О. Зборовська // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 26-33.
2. Дудник В.М. Діастолічна дисфункція міокарда у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції / В.М. Дудник, О.О. Зборовська // Современная педиатрия. – 2015. – Т.67, №3. – С.64 – 68.
3. Dudnyk V.M. Instrumental markers of myocardial dysfunction in children with congenital heart disease after surgical correction / V.M. Dudnyk, O.O. Zborovskaya // Curierul medical. – 2014. – vol. 57. - № 6. – p. 36 – 41.
4. Зборовська О.О. Патогенетичні механізми формування гемодинамічних розладів у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції / О.О. Зборовська // Мат. IV міжнар. наук.-практ. конференції молодих вчених з міжнародною участю, 17–18 травня 2013р. : тези доп. – Вінниця, 2013.- С. 36.
5. Дудник В.М. Використання методу тканинної доплерографії для виявлення інструментальних маркерів міокардіальної дисфункції у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції / В. М. Дудник, О.О. Зборовська // Нове у медицині сучасного світу: Міжнародна наук.-практ. конф., 28–29 листопада 2014р. : тези доп. – Львів, 2014. - С. 49-51.
6. Дудник В.М. Оцінка діастолічної функції міокарда у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції / В. М. Дудник, О.О. Зборовська // Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього: Міжнародна наук.-практ. конф., 12–13 грудня 2014р. : тези доп. –

Дніпропетровськ, 2014. - С. 59-61.

7. Дудник В.М. Біохімічні маркери ураження міокарда у дітей після оперативної корекції вроджених вад серця / В. М. Дудник, О.О. Зборовська // Лікарська справа.- № 1-2. – С. 127-129.

РОЗДІЛ 5

УДОСКОНАЛЕННЯ СХЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ПОРУШЕННЯ ГЕМОДИНАМІКИ

При спостереженні за дітьми з ВВС у післяопераційному періоді для визначення подальшої терапевтичної тактики важливою є оцінка залишкової патології. Досягнення кардіохірургічних методів лікування дітей з ВВС не вирішують проблему формування та прогресування СН, котра, як відомо, у хворих з серцево-судинною патологією є найважливішим показником прогнозування наслідків. В дорослій популяції СН традиційно асоціюють із зниженою скоротливою здатністю міокарда ЛШ, що, як правило, оцінюють за показником ФВ. У дітей причини СН значно відрізняються і часто обумовлені залученням в патологічний процес ПШ, що має місце при ВВС з ліво-правим шунтом та об'ємним перевантаженням правих камер серця або обструкцією шляхів відтоку з ПШ. Важливим патогенетичним моментом у формуванні СН є порушення діастолічної функції міокарда. Доведено, що ДД часто може передувати порушенням систолічної функції та клінічній маніфестації СН. Нами було встановлено, що клінічна маніфестація СН у пацієнтів з ВВС після оперативної корекції була обумовлена як зміною систолічної функції обох шлуночків, так і параметрами діастолічної функції міокарда, що підтверджувалось зміною швидкісних показників руху міокарда в різні фази серцевого циклу по даним ТД. Крім того, зміни міокардіальної функції асоціювались з підвищенням сироваткового рівня галектину-3, що доводить його зв'язок з процесами ремоделювання міокарда та порушенням гемодинаміки. Саме це обумовило необхідність медикаментозної корекції проявів СН з метою покращення функціонального стану міокарда.

Джерелами, що регламентують стратегію лікування СН у дітей є наказ МОЗ України №362 від 19.07.2005 року «Про затвердження Протоколів

діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей», настанова Канадського кардіоваскулярного товариства 2013 року (Presentation, Diagnosis and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines) та Асоціацією трансплантації серця та легень 2004 року (International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children).

Головною метою в медикаментозному лікуванні міокардіальної дисфункції є покращення скоротливої функції міокарда та тканинної перфузії, мінімізуючи потреби міокарда в кисні. Дана мета досягається зменшенням зусиль, що необхідні серцю для створення адекватного викиду (постнавантаження) та зменшенням об'ємного наповнення камер серця (переднавантаження). За сучасними уявленнями даним вимогам відповідають наступні класи препаратів: діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), β -адреноблокатори. Діуретики зменшують переднавантаження камер серця, оптимізуючи механізм Франка-Старлінга, через що ефективно збільшують скоротливу здатність міокарда. Використання іАПФ забезпечує зниження постнавантаження на серце через цілу низку нейрогуморальних механізмів, а саме через зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що активується при СН. Це в свою чергу сприяє зменшенню ангіотензин-II-індукованої вазоконстрикції та індукованої активізації симпатичної нервової системи, пригніченню ангіотензин-II-індукованого вивільнення альдостерону, що зменшує реабсорбцію натрію і води, зменшує фіброз міокарду, а також сповільнює розпад судинорозширювальних брадикінінів. Застосування препаратів групи β -адреноблокаторів сприяє пригніченню роботи симпатичної нервової системи, що відображається на зменшенні частоти серцевих скорочень та збільшенні часу діастоли, зумовлюючи більш ефективне діастолічне наповнення шлуночків і поліпшуючи цим серцевий викид. Не менш значимим ефектом β -адреноблокаторів є їх здатність зменшувати потребу міокарда в кисні, що запобігає прогресуванню міокардіосклерозу, а також їх властивість, щодо зменшення проявів гіпертрофії міокарда та ступеня обструкції шляхів відтоку з

шлуночків.

Важливе місце в комплексному лікуванні СН займає використання лікарських засобів, що є ендogenous регуляторами енергетичного обміну. За сучасними уявленнями, корекція абсолютної чи відносної нестачі ключових метаболітів можлива, шляхом використання препаратів L-карнітину, за рахунок того, що він регулює надходження вільних жирних кислот у мітохондрії, де вони піддаються окисненню завдяки АТФ, та відповідає за видалення ацетил-коензиму А з мітохондрій. За умови адекватного постачання клітин киснем позитивний вплив L-карнітину на функціональний стан кардіоміоцитів пов'язаний з інтенсифікацією окиснення вільних жирних кислот. В умовах гіпоксії L – карнітин видаляє надлишок вільних жирних кислот із мітохондрій і активує анаеробний метаболізм глюкози. У випадку застосування екзогенного карнітину кардіоміоцити переключаються на більш вигідне окиснення вільних жирних кислот: відбувається їх зворотній потік з цитозолу в мітохондрії за човниковим механізмом і поліпшується скоротлива здатність міокарда.

Отже, терапевтична тактика дітей з ВВС після оперативної корекції визначалась типом порушень гемодинаміки ВВС, а також наявною залишковою патологією. У дітей з ВВС із збагаченням МКК базисна терапія СН включала застосування каптоприлу в дозі 0,6 мг/кг/добу за 3 прийоми в комбінації з прийомом спіронолактону 3 мг/кг/добу кожні 12 годин перорально. Діти, що були проперовані з приводу ВВС із збідненням МКК отримували пропранолол перорально в дозі 1 мг/кг/добу за 4 прийоми в комбінації з таблетованою формою спіронолактону 3 мг/кг/добу кожні 12 годин. Особливості гемодинаміки при ВВС із збідненням системного кровообігу зумовлювали використання у цієї категорії дітей перорального прийому каптоприлу в дозі 0,6 мг/кг/добу за 3 прийоми та спіронолактону 3 мг/кг/добу кожні 12 годин.

Всі діти в комплексному лікуванні СН отримували кардіометаболітну терапію. Для досягнення поставленої задачі нами був обраний препарат L-карнітину, котрий застосовувався в дозі 50 мг/кг/добу за 2 прийоми. В Україні одним із зареєстрованих медичних препаратів, що містить карнітин є розчин для

перорального прийому Агвантар, який містить 200 мг левокарнітину (L-карнітину) в 1 мл.

Оцінка запропонованої терапевтичної схеми проводилась після місячного курсу лікування. Врахована динаміка основних клінічних симптомів, біохімічних та інструментальних показників, які свідчили б про ефективність застосованої нами терапії.

На етапі післяопераційного спостереження у дітей з ВВС основним клінічним проявом був синдром СН, що проявляв себе швидкою втомою та загальною слабкістю, відчуттям серцебиття в спокої та симптомами задишки.

Проаналізувавши динаміку основних клінічних проявів у дітей з ВВС із збагаченням МКК встановлено, що на фоні запропонованої базисної терапії частота виникнення симптомів знизилась в 1,58-3,00 рази ($p < 0,05$, $p < 0,01$), причому покращення фізичної активності відмічалось у всіх пацієнтів (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка клінічних симптомів у дітей з ВВС із збагаченням МКК, після місячного курсу лікування ($M\% \pm m\%$)

Клінічні прояви	ВВС із збагаченням МКК, n=119			
	До лікування		Після лікування	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Загальна слабкість, швидка втома	58	48,74±4,58	23	19,33±3,62**
Біль в ділянці серця	41	34,45±4,35	26	21,85±3,79*
Перебої в роботі серця	6	5,04±2,01	1	1,68±1,18
Відчуття серцебиття	16	13,45±3,13	7	5,88±2,16*
Задишка	88	73,95±4,02	53	44,54±4,56**
Артеріальна гіпертензія	3	2,52±1,44	-	-

Примітки:

- 1.* $p < 0,05$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
- 2.** $p < 0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

При оцінці динаміки клінічних симптомів у дітей з ВВС із збідненням МКК встановлено, що найбільше регресували симптоми загальної слабкості і швидкої втоми та відчуття серцебиття – в 1,89 та 4,00 разів, відповідно ($p<0,05$). Крім того, достовірно зменшувались симптоми задишки в 1,89 разів, і зберігались у $54,29\pm 8,42$ % дітей порівняно з $85,71\pm 5,92$ % хворими, у яких відмічався даний симптом до призначеного лікування ($p<0,01$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка клінічних симптомів у дітей з ВВС із збідненням МКК, після місячного курсу лікування ($M\% \pm m\%$)

Клінічні прояви	ВВС із збідненням МКК, n=35			
	До лікування		Після лікування	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Загальна слабкість, швидка втома	17	$48,57\pm 8,45$	9	$25,71\pm 7,39^*$
Біль в ділянці серця	12	$34,29\pm 8,02$	3	$8,57\pm 4,73^*$
Перебої в роботі серця	2	$5,71\pm 3,92$	-	-
Відчуття серцебиття	9	$25,71\pm 7,39$	3	$8,57\pm 4,73$
Задишка	30	$85,71\pm 5,92$	19	$54,29\pm 8,42^{**}$

Примітки:

1.* $p<0,05$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;

2.** $p<0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

Обрана терапевтична тактика у дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу сприяла зменшенню симптомів загальної слабкості, відчуття серцебиття та задишки в 2,11-3,99 рази ($p<0,05$), а кардіалгії не спостерігались у жодної дитини. Залишкова патологія при КА сприяла розвитку у таких дітей резидуальної артеріальної гіпертензії в $40,00\pm 8,94$ % випадків до лікування, та зменшувалась в 12,00 разів на фоні базисної терапії ($p<0,01$) (табл. 5.3).

Динаміка клінічних симптомів у дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу, після місячного курсу лікування (М% ± m %)

Клінічні прояви	ВВС із збідненням системного кровообігу, n=30			
	До лікування		Після лікування	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Загальна слабкість, швидка втома	8	26,67±8,07	2	6,67±4,56*
Біль в ділянці серця	5	16,67±6,80	-	-
Відчуття серцебиття	12	40,00±8,94	4	13,39±6,22*
Задихка	19	63,33±8,80*	9	30,00±8,37*
Артеріальна гіпертензія	12	40,00±8,94	1	3,33±3,28**

Примітки:

1.* $p < 0,05$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;

2.** $p < 0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

Ефективність проведеного лікування визначались не лише регресією основних клінічних проявів, але й динамікою швидкісних показників руху міокарда в різні фази серцевого циклу по даним ТД. Так, у дітей з ВВС із збагаченням МКК відмічалась оптимізація швидкісних показників позовжньої скоротливості обох шлуночків серця, а саме прискорення $S'_{\text{МШП}}$ та $S'_{\text{МК}}$ на 14,52 % та 17,21 %, відповідно ($p < 0,01$). В свою чергу, розвантаження ПШ супроводжувалось більш вираженою динамікою показників його систолічної функції і відображалось в паралельному зростанні швидкості $S'_{\text{ТК}}$ та амплітуди TAPSE на 18,23 % та 23,24 % відповідно ($p < 0,01$) (табл. 5.4).

Особливості гемодинаміки ВВС із збідненням МКК до оперативного лікування та структурні зміни з боку серця після оперативної корекції, а саме гіпертрофія стінок ПШ, залишковий градієнт на клапані легеневої артерії супроводжувалось більш вираженими кінетичними порушеннями з боку МШП та стінок ПШ. Проте, на фоні призначеного лікування спостерігалась позитивника динаміка швидкісних показників систолічної функції міокарда ПШ,

а саме зростання S'_{TK} на 20,52 % ($p<0,001$) та $S'_{\text{МШП}}$ на 20,64 % ($p<0,01$), та збільшення амплітуди TAPSE на 26,56 % ($p<0,001$). Обрана терапевтична тактика покращувала і гемодинамічну адаптацію ЛШ, що відображалось в прискоренні $S'_{\text{МК}}$ на 15,47 % ($p<0,01$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.4

Динаміка показників систолічної функції міокарда шлуночків у дітей з ВВС із збагаченням МКК після місячного курсу лікування ($M \pm m$)

Показник	ВВС із збагаченням МКК, n=119	
	До лікування	Після лікування
ФВ, %	65,97±0,53	67,82±0,40*
$S'_{\text{МК}}$, см/с	8,02±0,10	9,40±0,08**
$S'_{\text{МШП}}$, см/с	6,82±0,07	7,81±0,05**
TAPSE, см	1,42±0,02	1,75±0,02**
S'_{TK} , см/с	9,62±0,11	11,35±0,10**

Примітки:

- 1.* $p<0,05$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
- 2.** $p<0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

Таблиця 5.5

Динаміка показників систолічної функції міокарда шлуночків у дітей з ВВС із збідненням МКК після місячного курсу лікування ($M \pm m$)

Показник	ВВС із збідненням МКК, n=35	
	До лікування	Після лікування
ФВ, %	64,57±0,97	65,37±0,57
$S'_{\text{МК}}$, см/с	8,21±0,27	9,48±0,20*
$S'_{\text{МШП}}$, см/с	5,96±0,23	7,19±0,19*
TAPSE, см	1,28±0,03	1,62±0,03**
S'_{TK} , см/с	8,04±0,19	9,69±0,17**

Примітки:

- 1.* $p<0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
- 2.** $p<0,001$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

У дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу обрана схема лікування зменшувала пост- та переднавантаження на міокард ЛШ та поліпшувала метаболізм кардіоміоцитів, що сприяло достовірному покращенню ехокардіографічних параметрів скоротливої здатності лівих камер серця, переважно за рахунок прискорення швидкісних показників $S'_{\text{мшп}}$ та $S'_{\text{мк}}$ на 23,98 % та 29,65 %, відповідно ($p<0,01$), а також достовірно збільшувало ФВ на 12,45 % ($p<0,05$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка показників систолічної функції міокарда шлуночків у дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу після місячного курсу лікування ($M \pm m$)

Показник	ВВС із збідненням системного кровообігу, n=30	
	До лікування	Після лікування
ФВ, %	61,03±0,61	68,63±0,59**
$S'_{\text{мк}}$, см/с	6,51±0,23	8,44±0,26**
$S'_{\text{мшп}}$, см/с	6,13±0,10	7,60±0,10**
TAPSE, см	1,91±0,05	2,01±0,17
$S'_{\text{тк}}$, см/с	11,94±0,22	12,63±0,14*

Примітки:

- 1.* $p<0,05$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
- 2.** $p<0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

Проаналізувавши показники релаксації обох шлуночків по даним ТД у дітей з різними гемодинамічними типами ВВС було встановлено, що у дітей з вадами із гіперволемією МКК на фоні призначеного лікування відмічалось зменшення кількості дітей з рестриктивним типом наповнення ЛШ в 1,57 разів - з 25,00±3,97 % до 15,97±3,36 %, та відображалось в достовірному зменшенні значення співвідношення $E'_{\text{мк}}/A'_{\text{мк}}$ з 2,25±0,04 до 1,94±0,02 ум.од. ($p<0,01$) (табл. 5.7).

Крім того, спостерігалось покращення релаксаційних характеристик ПШ за рахунок збільшення його наповнення в фазу ранньої діастолі та достовірне

збільшення значення співвідношення $E'_{\text{TK}}/A'_{\text{TK}}$ до $1,68 \pm 0,02$ ум.од. порівняно з $1,58 \pm 0,04$ ум.од. до лікування ($p < 0,05$). Зменшення часу релаксації IVRT у досліджуваних дітей відмічалось по всім міокардіальним сегментам, при чому дані отримані після лікування достовірно відрізнялись на 12,94-15,51 % від аналогічних в групі дітей до початку базисної терапії ($p < 0,01$).

Таблиця 5.7

Динаміка показників діастолічної функції міокарда обох шлуночків у дітей з ВВС із збагаченням МКК після місячного курсу лікування ($M \pm m$)

Показник	ВВС із збагаченням МКК, n=119	
	До лікування	До лікування
$E'_{\text{МК}}/A'_{\text{МК}}$, ум.од.	$2,25 \pm 0,04$	$1,94 \pm 0,02^{**}$
$E'_{\text{МШП}}/A'_{\text{МШП}}$, ум.од.	$1,95 \pm 0,03$	$1,83 \pm 0,02^{**}$
$E'_{\text{ТК}}/A'_{\text{ТК}}$, ум.од.	$1,58 \pm 0,04$	$1,68 \pm 0,02^*$
$\text{IVRT}_{\text{МК}}$, мс	$76,71 \pm 1,66$	$67,92 \pm 0,82^{**}$
$\text{IVRT}_{\text{МШП}}$, мс	$78,64 \pm 1,41$	$69,63 \pm 0,68^{**}$
$\text{IVRT}_{\text{ТК}}$, мс	$76,79 \pm 1,84$	$66,48 \pm 0,82^{**}$

Примітки:

- 1.* $p < 0,05$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
- 2.** $p < 0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

Динаміка показників діастолічної функції міокарда обох шлуночків при ВВС із збідненням МКК демонструвала покращення гемодинамічної адаптації ЛШ за рахунок зменшення кількості дітей із рестриктивним типом наповнення в 2,40 рази (з 34,29 % до 14,29 %), що відображалось в достовірному зменшенні значення співвідношення $E'_{\text{МК}}/A'_{\text{МК}}$ з $2,22 \pm 0,07$ ум.од. до $1,89 \pm 0,04$ ум.од. ($p < 0,01$). З боку ПШ спостерігалось зменшення частоти діастолічної дисфункції по І типу в 2,80 разів (з 40,00 % до 14,29 % хворих), що сприяло зростанню значення співвідношення $E'_{\text{ТК}}/A'_{\text{ТК}}$ на 20,86 % ($p < 0,05$), а також доповнювалось достовірним зменшенням часу релаксації $\text{IVRT}_{\text{ТК}}$ на 14,9 % ($p < 0,01$) (табл. 5.8).

Динаміка показників діастолічної функції міокарда обох шлуночків у дітей з ВВС із збідненням МКК після місячного курсу лікування ($M \pm m$)

Показник	ВВС із збідненням МКК, n=35	
	До лікування	До лікування
$E'_{МК}/A'_{МК}$, ум.од.	$2,22 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,04^{**}$
$E'_{МШП}/A'_{МШП}$, ум.од.	$1,77 \pm 0,07$	$1,84 \pm 0,03$
$E'_{ТК}/A'_{ТК}$, ум.од.	$1,39 \pm 0,10$	$1,68 \pm 0,05^*$
IVRT _{МК} , мс	$58,27 \pm 1,48$	$62,60 \pm 0,48$
IVRT _{МШП} , мс	$65,11 \pm 1,88$	$66,01 \pm 0,66$
IVRT _{ТК} , мс	$73,58 \pm 2,97$	$62,86 \pm 0,78^{**}$

Примітки:

- 1.* $p < 0,05$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
- 2.** $p < 0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

Аналіз поздовжньої кінетики міокарда під час діастолі у групі обстежених після корекції ВВС із збідненням системного кровообігу встановив, що на фоні застосованої схеми лікування відбувалось покращення наповнення ЛШ в фазу ранньої діастолі та зменшення частоти дітей з I типом ДД в 5,51 рази (з 36,67 % до 6,66 %), що відображалось на зростанні значення співвідношення $E'_{МК}/A'_{МК}$ на 17,76 % ($p < 0,05$) та доповнювалось достовірним ($p < 0,05$) зменшенням IVRT_{МК} з $71,06 \pm 1,34$ мс до $65,11 \pm 1,82$ мс (табл. 5.9).

При аналізі релаксаційних характеристик міокарда за співвідношенням E/E' динаміка даного показника визначалась типом порушення гемодинаміки ВВС та особливостями оперативної корекції. Зменшення перед- та постнавантаження на міокард шлуночків на фоні фармакотерапії при ВВС із збагаченням МКК сприяло достовірному зменшенню значення співвідношення $E/E'_{МК}$ та $E/E'_{ТК}$ на 9,84 % та 20,08 %, відповідно ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Показник $E/E'_{МШП}$ достовірно не змінювався на фоні лікування, оскільки у 55,46 % дітей проведено ушивання дефекту з накладанням заплати, що призводило до дискінетичних порушень даної ділянки (табл. 5.10).

Таблиця 5.9

Динаміка показників діастолічної функції міокарда обох шлуночків у дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу після місячного курсу лікування

(M±m)

Показник	ВВС із збідненням системного кровообігу, n=30	
	До лікування	До лікування
$E'_{МК}/A'_{МК}$, ум.од.	1,52±0,12	1,79±0,04*
$E'_{МШП}/A'_{МШП}$, ум.од.	1,70±0,07	1,78±0,03
$E'_{ТК}/A'_{ТК}$, ум.од.	1,40±0,04	1,62±0,02**
IVRT _{МК} , мс	71,06±1,34	65,11±1,82*
IVRT _{МШП} , мс	62,47±1,27	63,02±0,45
IVRT _{ТК} , мс	58,73±1,80	61,20±0,95

Примітки:

1.* p<0,05 – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;

2.** p<0,01 – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

Таблиця 5.10

Динаміка показників співвідношення E/E' у дітей з ВВС після місячного курсу лікування (M±m)

Показник	ВВС із збагаченням МКК n=119		ВВС із збідненням МКК n=35		ВВС із збідненням системного кровообігу, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
$E/E'_{МК}$, ум.од.	6,81±0,22	6,20±0,10*	6,83±0,21	6,22±0,12*	10,76±0,67	7,93±0,35**
$E/E'_{МШП}$, ум.од.	8,63±0,29	7,99±0,20	10,72±0,42	9,70±0,39	9,51±0,34	7,80±0,21**
$E/E'_{ТК}$, ум.од.	6,22±0,16	5,18±0,07**	7,55±0,45	6,02±0,25**	5,90±0,19	5,36±0,11*

Примітки:

1.* p<0,05 – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;

2.** p<0,01 – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

У дітей з ВВС із збідненням МКК на фоні комплексного лікування найбільш виражена динаміка спостерігалась з боку міокарда ПШ, що

відображалось в достовірному зменшенні показники $E/E'_{\text{тк}}$ на 24,42 % ($p<0,01$). Відсутність динаміки на рівні базальної частини МШП була обумовлена її гіпокінезією (у 31, 42 % дітей) чи парадоксальним рухом (у 48,57 % дітей) через ушивання септальних дефектів.

Оцінка ефективності застосованої терапії у дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу виявила достовірне зменшення значення співвідношення E/E' по всім міокардіальним сегментам на 10,07-35,69 % ($p<0,05$, $p<0,01$), що відображало покращення гемодинамічної адаптації як лівого, так і правого шлуночків.

Проаналізувавши вміст галектину-3 в сироватці крові дітей, з ВВС після оперативної корекції, які отримували запропоноване нами лікування було встановлено, що рівень даного маркеру достовірно зменшувався у 1,20-1,36 рази в усіх групах хворих ($p<0,05$, $p<0,01$). Коливання вмісту КФК-МВ не мало достовірних відмінностей і знаходилося в межах референтних значень при всіх типах ВВС (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Динаміка вмісту маркерів міокардіальної дисфункції в сироватці крові у обстежених дітей після місячного курсу лікування ($M \pm m$)

Показник	ВВС із збагаченням МКК n=119		ВВС із збідненням МКК n=35		ВВС із збідненням системного кровообігу n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Галектин-3, нг/мл	7,08± 0,21	5,91± 0,15**	5,69± 0,27	4,88± 0,16*	8,42± 0,86	6,19± ±0,49*
КФК-МВ, Од/л	22,73± 0,37	22,28± 0,32	21,66± 0,50	21,32± 0,49	24,53± 0,76	22,62± 0,33*

Примітки:

- 1.* $p<0,05$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
- 2.** $p<0,01$ – різниця вірогідна між показниками до та після лікування.

Таким чином, диференційований підхід до базисної терапії міокардіальної дисфункції у дітей з ВВС після оперативної корекції, залежно від типу порушення гемодинаміки сприяв оптимізації клініко-параклінічних характеристик у даної категорії пацієнтів, а саме покращення клінічної картини, біохімічних та інструментальних показників.

Так, симптоми загальної слабкості, кардіалгії, серцебиття при ВВС із збідненням та збагаченням МКК зменшувались в 1,57-3,00 рази та 1,89-4,00 рази, відповідно, а при збідненні системного кровообігу в 2,98-3,99 рази. Клінічні прояви задишки, як основного симптома міокардіальної дисфункції, достовірно зменшувались при всіх гемодинамічних типах ВВС в 1,58-2,11 рази. Ознаки гіпертензивного синдрому у дітей після корекції КА зменшились після лікування в 12,00 разів.

Гемодинамічне розвантаження камер серця на фоні фармакотерапії сприяло покращенню роботи поздовжніх міокардіальних волокон під час систоли, а саме при ВВС із збагаченням МКК більш виражена динаміка спостерігалась при оцінці систолічної функції ПШ, і відображалось в паралельному зростанні швидкості $S_{\text{тк}}$ та амплітуди TAPSE на 18,23 % та 23,24 % відповідно.

Обрана терапевтична тактика при ВВС із збідненням МКК покращувала гемодинамічну адаптацію ЛШ, що відображалось в прискоренні $S_{\text{мк}}$ на 15,47 %, а також ПШ, а саме зростання $S_{\text{тк}}$ на 20,52 % ($p < 0,001$) та $S_{\text{мшп}}$ на 20,64 % ($p < 0,01$), та збільшення амплітуди TAPSE на 26,56 %.

У дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу обрана схема лікування зменшувала пост- та переднавантаження на міокард ЛШ, що сприяло достовірному покращенню ехокардіографічних параметрів скоротливої здатності лівих камер серця, переважно за рахунок збільшення міокардіальних швидкостей $S_{\text{мшп}}$ та $S_{\text{мк}}$ на 23,98 % та 29,65 %, відповідно.

У дітей з вадами із гіперволемією МКК на фоні призначеного лікування відмічалось зменшення кількості дітей з рестриктивним типом наповнення ЛШ в 1,57 разів. Релаксацийні характеристики ПШ покращувались за рахунок

збільшення його наповнення в фазу ранньої діастолі та достовірне збільшення значення співвідношення $E'_{\text{тк}}/A'_{\text{тк}}$ до $1,68 \pm 0,02$ ум.од. порівняно з $1,58 \pm 0,04$ ум.од. до лікування.

Діастолічна функція міокарда ЛШ при ВВС із збідненням МКК покращувалась за рахунок зменшення кількості дітей із рестриктивним типом наповнення в 2,40 рази, а ПШ завдяки зменшенню частоти діастолічної дисфункції по І типу в 2,80 разів.

Аналіз поздовжньої кінетики міокарда під час діастолі у групі обстежених після корекції ВВС із збідненням системного кровообігу встановив, що на фоні застосованої схеми лікування відбувалось покращення наповнення ЛШ в фазу ранньої діастолі та зменшення частоти дітей з І типом ДД в 5,51.

Оцінка ефективності застосованої терапії у дітей з ВВС після оперативної корекції виявила достовірне зменшення значення співвідношення $E/E'_{\text{МК}}$ на 9,84-35,69 % та $E/E'_{\text{тк}}$ на 10,07-20,08 % при різних гемодинамічних типах ВВС, що відображало покращення гемодинамічної адаптації як лівого, так і правого шлуночків. Кінетичні порушення МШП після ушивання септальних дефектів супроводжувались відсутністю достовірної динаміки співвідношення $E/E'_{\text{МШП}}$.

Після місячного курсу лікування вміст галектину-3 в сироватці крові у дітей, з ВВС після оперативної корекції зменшувався у 1,20-1,36 рази в усіх групах хворих, що сприяє зменшенню фіброзоутворення в міокарді та ремоделювання камер серця.

Основні положення розділу опубліковані у наступних друкованих працях:

1. Дудник В.М. Диференційовані підходи до лікування серцевої недостатності у дітей із природженими вадами серця в післяопераційному періоді / В.М. Дудник, О.О. Зборовська // Буковинський медичний вісник.- 2015.- Т. 19, № 2 (74).- С. 70-74.

2. Dudnyk V.M. Effectiveness of myocardial dysfunction pharmacological correction in children with congenital heart disease after surgical treatment / V.M. Dudnyk, O.O. Zborovskaya // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – 5 (4). – p. 117-128.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вроджені вади серця - це велика кількість різноманітних аномалій, від незначних анатомічних дефектів, що не супроводжуються клінічною симптоматикою до комбінованих вад, що є потенційно небезпечними для життя пацієнта [27]. Летальність від ВВС до року, у разі їх природнього перебігу, становить до 90 %, при цьому близько половини дітей грудного віку гинуть в періоді новонародженості. В свою чергу серед тих дітей, які помирають на першому місяці життя, 35 % летальних випадків припадає на ранній неонатальний період [14, 47].

Зважаючи на значну поширеність ВВС та високу смертність новонароджених при них, зрозуміла необхідність їх ранньої діагностики та своєчасного надання кардіохірургічної допомоги. Оперативне лікування хоча в більшості випадків і є першим та необхідним етапом лікування, але не вирішує всіх проблем у даній категорії пацієнтів. Навіть при повній корекції ВВС з відновленням нормальної серцевої анатомії, у дітей має місце резидуальна патологія, наслідком якої є кардіофіброз та незворотня міокардіальна дисфункція [28]. Підтвердженням даного факту є дані тривалого спостереження за такими хворими, котрі вказують на те, що по мірі віддаленості від кардіохірургічного втручання, зменшується кількість пацієнтів, що має І функціональний клас СН по NYHA з 90 %, у перші роки після операції, до 56 % через 10 років [27].

Тому до сьогодні залишається актуальною проблема пошуку ранніх маркерів ураження міокарда для можливості проведення фармакологічної корекції, адже для діагностики систоло-діастолічних порушень камер серця крім клінічних проявів необхідно об'єктивне підтвердження аномальної релаксації чи скоротливої здатності шлуночків.

Вважається, що робота міокарда забезпечується як поздовжніми, так і циркулярними волокнами, а при патологічних станах в першу чергу страждає

поздовжня кінетика міокарда [56]. При рутинній ЕХО-КГ, оцінка скоротливої здатності міокарда проводиться за показником ФВ, який відображає роботу поперечних волокон. Більше того, за допомогою стандартних ультразвукових методик неможливо оцінити кінетику ПШ, так як його виносний тракт, верхівка та виносний тракт розташовані в різних площинах і не можуть бути одночасно візуалізовані в одній ехокардіографічній позиції [106, 185]. Слід зауважити, що саме асоціація СН з дисфункцією ПШ є особливістю дитячого віку, адже праві камери часто залучаються в патологічний процес при ВВС з ліво-правим шунтом та об'ємним перевантаженням або обструкцією вихідного тракту ПШ. Отже, оцінка поздовжньої скоротливості міокарда найбільш інформативна для ранньої діагностики міокардіальної дисфункції. Метод тканинної доплерографії дає можливість оцінити поздовжній рух стінок лівого і правого шлуночків. Пікові систолічні міокардіальні швидкості фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів корелюють з глобальною скоротливістю міокарда. Діастолічний профіль руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів дозволяє оцінити релаксаційні властивості шлуночків серця [184].

Використання ТД в педіатричній практиці набуває особливої актуальності, оскільки її можливості зменшують потребу в інвазивних та високотехнологічних методиках, таких як катетеризація порожнин серця магнітно-резонансна томографія серця [130, 195].

Фундаментальні дослідження зосереджують увагу на ролі в патогенезі СН активації каскаду біомаркерів, більшість яких потрапляють в кров в результаті патологічного процесу, тобто представляють собою наслідок, а не причину пошкодження і розглядаються, як показник патологічного процесу [167]. Саме через це зростає інтерес до пошуку нових маркерів, котрі мають предикторну роль в розвитку СН та можуть стати майбутньою терапевтичною мішенню. Багаточисельні дослідження висвітлюють участь галектину-3 в патофізіології СН, його стимулюючий вплив на міграцію макрофагів, проліферацію фібробластів та розвиток фіброзу, підвищення його вмісту в гіпертрофованому міокарді. Ці спостереження особливо актуальні, тому що гіпертрофія та

ремоделювання серця є важливими факторами, що визначають клінічний перебіг, прогресування та прогноз серцево-судинних захворювань [142].

Багатоцентрові дослідження DEAL-HF, COACH та інші по вивченню ролі галектину-3 в патогенезі СН стосуються лише дорослої популяції та не можуть бути екстрапольовані на дитячий контингент, який має зовсім іншу структуру причин міокардіальної дисфункції з переважанням в ній ВВС. Проте, оскільки дані отримані при дослідженні дорослого населення вказують, що галектин-3 є більш потужним предиктором розвитку СН, ніж NT-proBNP, то доповнення цього метода до стандартних клініко-лабораторних досліджень може мати прогностичне значення, як показник рецидиву чи прогресування СН [100, 159].

Саме тому метою нашої роботи було удосконалення діагностики та фармакотерапії гемодинамічних розладів у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції шляхом визначення у них міокардіальної дисфункції та окремих біохімічних маркерів серцевої недостатності. Для вирішення поставлених мети та завдань нами обстежено 184 хворих дітей з ВВС після оперативної корекції у віці від 1 місяця до 18 років. Середній вік обстежених склав $9,54 \pm 0,36$ роки. В групу спостереження увійшло 93 хлопчика ($50,54 \pm 3,68$ % від загальної кількості обстежених дітей) та 91 дівчинка ($49,46 \pm 3,68$ %). Розподіл обстежених дітей на вікові групи був наступним: від 1 місяця до 1 року – 7 ($3,80 \pm 1,41$ %), від 1 до 7 років – 63 ($34,24 \pm 3,50$ %), від 8 до 12 років – 58 ($31,52 \pm 3,43$ %), від 13-18 років – 56 ($30,43 \pm 3,39$ %). Проведений аналіз структури ВВС залежно від типу порушення гемодинаміки в різних колах кровообігу. Встановлено, що в структурі прооперованих дітей з ВВС найбільш часто зустрічаються вади із збагаченням МКК – 119 дітей ($64,67 \pm 3,52$ %), значно рідше зустрічалися вади із гіповолемією МКК – 35 дітей ($19,02 \pm 2,89$ %) та серцеві аномалії із зменшеним кровопостачанням системного кола кровообігу – 30 дітей ($16,00 \pm 2,72$ %). Аналіз диспансерної групи дітей після хірургічної корекції вродженої патології серця в Автономній республіці Крим в 2010 році, також показав переважання в структурі ВВС так званих шунтових вад з гіперволемією МКК (54,6 % дітей), 18,5 % склали діти з патологією конотрункуса, 16,8 % – діти

з вадами із збідненням системного кровообігу [74]. Подібна структура спостерігається і в інших країнах пострадянського простору, країнах Європи та Америки. Групи обстежених дітей з ВВС після оперативної корекції були представлені особами обох статей без суттєвої гендерної відмінності. Згідно з літературними даними, частота певних дефектів відрізняється залежно від статі. Наприклад, чоловіча стать переважає при стенозах аорти, де-яких аномаліях конотрункуса, жіноча- при септальних дефектах [178].

Показники віку дітей на момент проведення оперативного лікування коливались залежно від типу ВВС. Встановлено, що середній вік дітей на момент корекції ДМПП становив $6,46 \pm 0,68$ років, ДМШП – $4,59 \pm 0,41$ років, ТФ – $2,55 \pm 0,42$ роки, КА – $3,98 \pm 0,85$ років. Найбільш пізня оперативна корекція ВВС при ДМПП пояснюється особливостями гемодинаміки. Згідно з літературними даними, при ДМПП легенева гіпертензія та СН розвиваються набагато пізніше, ніж при інших вадах із збагаченням МКК, оскільки відсутній прямий нагнітаючий ефект лівого шлуночка, а легенева гіпертензія розвивається при пізніх склеротичних змінах в легених судинах, що, зазвичай, відмічається ближче до підліткового віку [15].

Домінантною клінічною ознакою була задишка – у 137 дітей (74,46 %), симптоми загальної слабкості, швидкої втоми, біль в ділянці серця, серцебиття (у 45,11 % - 20,11 %), прояви артеріальної гіпертензії та перебої в роботі серця спостерігались у 8,15 % та 4,35 % дітей, відповідно. Безумовно, клінічна симптоматика при ВВС була обумовлена резидуальними дефектами, які мають місце навіть у разі радикальної корекції, а саме серед обстежених дітей із збагаченням МКК та післяопераційним стажем до 5 років відмічались ознаки залишкової легеневої гіпертензії у 39,13 % дітей з тиском в легеневій артерії $39,00 \pm 0,84$ мм.рт.ст. та зберігались у 20,65 % хворих (тиск в легеневій артерії $35,12 \pm 0,92$ мм. рт. ст.) у більш віддалені строки після операції. У групі обстежених після корекції ТФ та ПВМС ПШ у більшості хворих відмічались ознаки гіпертрофії вільної стінки ПШ, а саме у 91,43 % дітей до 5 років після корекції і у 100 % при спостереженні більше 5 років. При цьому, зберігались

залишкові градієнти в межах $25,54 \pm 1,94$ мм.рт.ст. на клапані легеневої артерії у більше ніж половини дітей (52,17 %) при спостереженні за ними більше 5 років. У всіх дітей з ВВС, після корекції КА та СА на етапі післяопераційного спостереження відмічалась гіпертрофія стінок ЛШ, що не мала зворотного розвитку незалежно від давнини проведеної оперативної корекції та залишкові градієнти на шляхах відтоку з лівих камер серця, як в дітей до 5 років після оперативного лікування ($33,54 \pm 1,05$ мм.рт. ст.), так і в більш віддалені строки після корекції ВВС ($25,12 \pm 0,82$ мм.рт.ст.) – у 47,83 % та 32,61 %, відповідно.

При поглибленому клінічному обстеженні дітей з ВВС нами виявлено різноманітну супутню патологію. Так, наявність генетичних синдромів визначалась у 10 (5,43 %) дітей. У переважної більшості хворих (8 дітей-4,35 %) мав місце синдром Дауна у поєднанні із септальними дефектами, у однієї дитини відмічався синдром Холта-Орама в комбінації із дефектом міжпередсердної перетинки, синдром Шерешевського-Тернера супроводжувався КА у однієї дитини. Згідно з даними літератури, ВВС є кардинальною ознакою багаточисельних генетичних синдромів, що пов'язані із хромосомними аномаліями або дефектом єдиного гену. Частота виявлення ВВС у хворих з хромосомними аномаліями сягає 30 % [6, 75, 84].

Клінічні ознаки СН діагностовано у 164 (89,13 %) дітей, переважно I ступеня, що в 5,31 та 6,90 разів перевищувало частоту ІА ступеня та її відсутність, відповідно. Аналізуючи причини СН в дитячій популяції встановлено, що ВВС є найбільш частою її причиною, а доля дітей з СН, що перенесли кардіохірургічне втручання набагато більша (61,40 %), ніж такий показник у дорослих (0,28 %) [123].

Наше дослідження виявило досить високу частоту порушень ритму та провідності у дітей після оперативної корекції ВВС – 140 (76,08 %) обстежених дітей. Крім того, 123 (66,85 %) хворих мали поєднання двох та більше електрокардіографічних синдромів. Загалом, порушення ритму мали місце у 68 (36,96 %) дітей, серед них найбільш часто відмічалась синусова тахікардія- у 35 (19,02 %) пацієнтів, синусова брадикардія у 20 (10,87 %) обстежених хворих.

Набагато рідше спостерігались гетеротопні порушення ритму у вигляді суправентрикулярних та шлуночкових ескаристок – у 6 (3,26 %) та 2 (1,09 %) дітей відповідно та міграція суправентрикулярного водія ритму – 5 (2,72 %) обстежених хворих.

Синдроми порушення провідності достовірно переважали серед інших електрокардіографічних феноменів і спостерігались у 132 (71,74 %) дітей ($p < 0,01$). Найбільш часто при реєстрації електрокардіограми спостерігали уповільнення провідності по правій ніжці пучка Гіса: у 66 (35,87 %) дітей відмічалась неповна блокада, у 56 (30,43 %) повна блокада правої ніжки.

Серед інших електрокардіографічних змін нами виявлено ознаки гіпертрофії ПШ – у 42 (22,83 %) хворих, гіпертрофію ЛШ – у 18 (9,78 %).

Проведений аналіз встановив, що аритмії частіше розвиваються при комбінованих вадах із збідненням МКК, при яких мають місце важкі гемодинамічні порушення до оперативної корекції в поєднанні з гіпоксією. Так, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса при ТФ та при ПВМС ПШ зустрічалось достовірно частіше ($p < 0,01$) в порівнянні із іншими типами ВВС. Частота та варіанти аритмій у дітей з ВВС вивчалась і в дослідженні Гончарь М.О. та співав., які проаналізували 248 дітей після оперативної корекції та виявили порушення ритму у 44,7 % дітей та майже подібну частоту порушень провідності – 43,9 % дітей [19]. Аналогічно нашому дослідженню аритмії частіше розвивались у дітей, котрі були прооперовані з приводу комбінованих вад серця, особливо в поєднанні з важкими гемодинамічними розладами в доопераційному періоді та з гіпоксією, на зразок тетради Фалло та ПВМС ПШ.

Для об'єктивного підтвердження систоло-діастолічних порушень нами використовувався метод ЕХО-КГ в М- та В-режимі та ТД, а саме систолічна функція міокарда ЛШ оцінювалась за показником ФВ по формулі Teichholz L. та за показниками пікових міокардіальних систолічних швидкостей руху латеральної частини фіброзного кільця МК ($S'_{\text{МК}}$) та базальної частини МШП ($S'_{\text{МШП}}$) визначених методом ТД. Оцінка глобальної скоротливості міокарда ПШ мала де-які відмінності. Від еліпсоподібного за формою ЛШ, ПШ відрізняється

своєю складною геометричною формою. Він структурно і функціонально поділений на три частини, що розташовані в різних площинах. Тому, еквівалентом ФВ для ПШ було визначення показника TAPSE. Аналогічно з ЛШ, для кількісної оцінки систолічної функції міокарда ПШ визначали пікову міокардіальну систолічну швидкість руху латеральної частини фіброзного кільця ТК ($S'_{\text{ТК}}$) методом ТД. У 72,28-76,63 % дітей з ВВС визначається зниження показників поздовжньої скоротливості лівого та правого шлуночків відповідно, причому зміна спектра тканинної доплерограми ЛШ в систолу випереджає інші показники його глобальної скоротливості, а саме зниження пікової систолічної міокардіальної швидкості ($S'_{\text{МК}}$) реєструвалося в 7,05 разів частіше, ніж падіння ФВ. При оцінці контрактильної функції ПШ спостерігалися паралельні зміни показників $S'_{\text{ТК}}$ і TAPSE, а саме, їх зниження на 31,96% і 44,59%, відповідно, в порівнянні з групою здорових дітей. ВВС із збідненням системного кровообігу достовірно частіше асоціювались із розвитком систолічної дисфункції лівого шлуночку, а саме шанси на зниження ФВ<60 % зростали в 4,03 рази, а для систолічних швидкостей $S'_{\text{МШП}}$ <6,55 см/с та $S'_{\text{МК}}$ <7,7 см/с в 6,32-10,25 разів. При вадах із збідненням МКК зростали шанси на порушення контрактильної функції правого шлуночку, що обумовлено зниженням амплітуди TAPSE<1,4 см та $S'_{\text{МК}}$ <9,4 см/с (OR=7,969; 95 % CI 2,929-21,678 та OR=23,803; 95 % CI 5,505-102,923).

Досвід використання ЕХО-КГ з включенням ТД у дітей з ВВС відображено в дослідженні Liselotte M. Klitsie та співав. 2013 р., які обстежили 141 пацієнта після оперативної корекції від 0-18 років. Серед усіх ультразвукових параметрів, що використовувались для оцінки функції ЛШ, тільки показники ТД достовірно відрізнялись від групи контролю, а саме $S': 5,7 \pm 2,0$ vs $7,1 \pm 2,7$ см/с, $E': 9,8 \pm 3,9$ vs $13,7 \pm 5,1$ см/с, $E/E': 12,2 \pm 6,4$ vs $8,8 \pm 4,3$; $p < 0,05$. Серед оцінюваних параметрів для ПШ інформативними виявились як показники ТД, так і зміни амплітуди TAPSE, а саме TAPSE: $0,9 \pm 0,03$ vs $1,7 \pm 0,5$ см, $S': 5,2 \pm 1,7$ vs $11,4 \pm 3,4$ см/с, $E': 7,3 \pm 2,5$ vs $16,33 \pm 5,2$ см/с, $E/E': 12,5 \pm 6,8$ vs $4,8 \pm 1,9$; $P < 0,05$ [184].

У частини пацієнтів симптоми СН зумовлені розвитком ДД, що може передувати клінічній маніфестації СН. В такому випадку патологічні зміни можуть бути виявлені лише за допомогою ЕХО-КГ, адже клінічних відмінностей між проявами СД та ДД немає. В нашому дослідженні, за допомогою ЕХО-КГ з використанням ТД встановлено, що у дітей з ВВС після оперативної корекції мала місце зміна релаксаційних характеристик міокарда, а саме ДД ЛШ відзначалася в $49,46 \pm 3,69$ % випадків (91 дитина), правого - у $42,93 \pm 3,65$ % хворих (79 дітей). Порушення фази діастолі мало місце при всіх типах ВВС, так, при збідненні системного кровообігу частіше відбувалось зниження $E'_{\text{МК}}/A'_{\text{МК}} < 1$ ум.од. (OR=76,500; 95 % CI 9,295-629,598), подовження часу $\text{IVRT}_{\text{МК}} > 84$ мс (OR=2,267; 95 % CI 1,196-5,156). При вадах із збідненням МКК в 7,41 рази зростали шанси на зниження значення співвідношення $E'_{\text{ТК}}/A'_{\text{ТК}} < 1$ та в 1,91 рази на $\text{IVRT}_{\text{ТК}} > 91$ мс. Раннім маркером діастолічної дисфункції при вадах з гіперволемією МКК було подовження часу релаксації шлуночків по всім міокардіальним сегментам і зростанням шансів на них від 5,41 рази для $\text{IVRT}_{\text{МК}} > 84$ мс до 12,54 рази для $\text{IVRT}_{\text{ТК}} > 91$ мс.

В дорослій популяції питома вага пацієнтів з ДД сягає 35-50 %. В таких випадках користуються терміном «СН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночку». В дослідженні на хворих країн Європейського Союзу, майже у половини хворих діагностують СН із систолічною дисфункцією лівого шлуночку та у 46 % хворих, у яких фракція викиду залишається на рівні нормальних показників [198]. При діастолічному варіанті СН показник смертності в 2,4 раза нижчий ніж при систолічній дисфункції і становить в середньому близько 8 %, проте, це у вісім разів перевищує щорічну смертність серед дорослого населення порівняно із особами без серцево-судинної патології [66].

Інтегральним показником, що відображає кінцево-діастолічний тиск шлуночків є співвідношення швидкості раннього діастолічного трансклапанного потоку E та раннього діастолічного руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів $E' - E/E'$, значення котрого збільшується розвитком ДД. Нами

встановлено, що у дітей з ВВС співвідношення піків раннього діастолічного наповнення шлуночків достовірно відрізнялось від показників здорових дітей по всім міокардіальним сегментам. Так, значення $E/E'_{\text{МК}}$ ($7,45 \pm 0,21$ ум.од.) та $E/E'_{\text{МШП}}$ ($9,17 \pm 0,22$ ум.од.) у хворих дітей зростало на 21 % та 22 %, відповідно, а $E/E'_{\text{ТК}}$ на 38 % ($6,42 \pm 0,14$ ум.од.) порівняно із показниками здорових дітей. Спостереження за дітьми з ВВС із збідненням МКК після оперативного лікування супроводжувалось достовірним зростанням шансів розвитку у них релаксаційних порушень з боку ПШ (для $E/E'_{\text{ТК}} > 7,1$ ум.од.: $OR=6,025$; 95 % CI 2,738-13,257), а при ВВС із збідненням системного кровообігу суттєво зростали шанси розвитку ДД ЛШ (для $E/E'_{\text{МК}} > 7,5$ ум.од.: $OR=18,714$; 95 % CI 7,201-48,635), що відображає вплив залишкових градієнтів над анатомічними дефектами на діастолічні характеристики міокарда навіть у разі радикальної корекції. Загалом, клінічне прогресування СН супроводжувалось достовірним наростанням значення E/E' на всіх міокардіальних сегментах. Так, співвідношення $E/E'_{\text{МК}}$ при СН I ступеня збільшувалось на 16,5 % ($7,19 \pm 0,21$ ум.од.), а при СН II ступеня - на 38 % ($8,50 \pm 0,67$ ум.од.) відносно показника здорових дітей ($p < 0,01$). Аналогічно змінювалось $E/E'_{\text{МШП}}$ - на 22,6 % (при СН I ст.) та на 29 % (при СН II ст.), а також $E/E'_{\text{ТК}}$ - на 39 % (при СН I ст.) та на 45 % (при СН II ст.) відносно показників здорових дітей ($p < 0,01$). Нами встановлено, що у дітей з ВВС, ще до клінічної маніфестації СН відмічається достовірне підвищення співвідношення піків раннього діастолічного наповнення ПШ ($E/E'_{\text{ТК}} = 5,81 \pm 0,30$ ум.од.), що на 25,2 % відрізняє його від показника здорових дітей ($4,64 \pm 0,12$ ум.од.) ($p < 0,01$). Слід зазначити, що діти, які спостерігались в терміни після операції більше 5 років мали достовірне збільшення шансів на зростання значення співвідношення $E/E'_{\text{МШП}} > 11,2$ ум.од. ($OR=2,871$; 95 % CI 1,428-5,772) та $E/E'_{\text{ТК}} > 7,1$ ум.од. ($OR=2,135$; 95 % CI 1,078-4,229), що вказує на знижену здатність міокарда ПШ компенсувати перевантаження після корекції ВВС.

Численні дослідження серед дорослих пацієнтів з різноманітною серцево-судинною патологією, а також у дітей з ВВС продемонстрували, що результати оцінки кінцево-діастолічного тиску ЛШ за співвідношенням E/E' достовірно

корелювала із даними отриманими шляхом інвазивних методик, а саме катетеризації камер серця. Базуючись на даних цих досліджень, АСС/АНА рекомендує для діагностики хронічної СН визначати співвідношення E/E' у всіх пацієнтів із збереженою систолічною функцією ЛШ, незалежно від клінічної картини [141, 188].

Аналіз типів ДД виявив відмінності, залежно від тривалості післяопераційного катамнезу. В ході дослідження у дітей з ВВС після оперативної корекції виділяли три типи ДД, а саме I тип - уповільненого розслаблення, II тип - псевдонормалізації та III тип - рестриктивного наповнення. По мірі прогресування релаксаційних порушень відбувається трансформація ДД від I до III типу.

Діастолічні порушення ЛШ було виявлено у 91 дитини ($49,46 \pm 3,69$ %) з ВВС, причому у дітей з післяопераційним стажем більше 5 років в 1,33 раза частіше, ніж у хворих з меншим терміном після операції – 52 ($56,52 \pm 5,17$ %) та 39 ($42,39 \pm 5,15$ %) дітей, відповідно, ($p < 0,05$). Перший тип ДД ЛШ достовірно превалював в 2,33 рази в терміні після оперативної корекції ВВС до 5 років ($p < 0,05$), в свою чергу частота III типу переконливо зростала в 3,90 раза у тих дітей, які були прооперовані більше 5 років тому ($p < 0,01$). Порушення релаксації ПШ в групі дітей з ВВС відмічалось у 79 хворих (42,93 %) і мало тенденцію до зростання її частоти в 1,55 рази у віддаленому (більше 5 років) терміні після оперативної корекції – з $33,70 \pm 4,93$ % до $52,17 \pm 5,21$ % ($p < 0,05$). Незалежно від терміну після операції переважав I тип ДД ПШ, що може свідчити про незавершенність процесів гемодинамічної адаптації.

Гончарь М.О. та співав., дослідили стан ДД шлуночків у 272 дітей з ВВС до оперативної корекції вади та у віддаленому післяопераційному періоді та проаналізували можливі варіанти її порушень. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка виявлена у 45,9% обстежених до і у 54% після оперативної корекції; тип I (уповільненого розслаблення) превалював в доопераційному періоді, тип III (рестриктивний) мав переконливу тенденцію до зростання в віддаленому післяопераційному катамнезі (з 12,2% до 44,9%). Діастолічна дисфункція

правого шлуночка зареєстрована у 71,6% до операції, переважно І типу, знижувалась до 53% після корекції вади [23].

Прогностично несприятливим фактором в розвитку міокардіальної дисфункції у дітей з ВВС є наявність гіпертрофії ЛШ, що в 3,85-4,88 рази підвищувала шанси на зниження систолічних швидкостей $S'_{\text{МК}} < 7,7$ см/с та $S'_{\text{МШП}} < 6,5$ см/с та в 5,43 рази на зниження ФВ < 60 %, а також в 2,92 рази підвищувало шанси на збільшення рівня галектину-3 в сироватці крові $> 6,21$ нг/мл. Гіпертрофія ПШ та порушення провідності по ПНПГ найбільш часто асоціювалась із зниженням амплітуди TAPSE $< 1,4$ см та зміною $S'_{\text{ТК}} < 9,4$ см/с (OR=3,569; 95 % CI 1,620-7,863 та OR=2,265; 95 % CI 1,079-4,753, відповідно). У дітей, післяопераційний стаж яких становив понад 5 років, шанс зниження показників систолічної функції ПШ зростав в 1,30-1,55 рази, а зміна інструментальних маркерів діастолічної дисфункції в 2,14 рази, що відображає нездатність міокарда ПШ тривало компенсувати гемодинамічні перевантаження порівняно із ЛШ.

Аналіз літературних джерел вказує на багатоступеневий механізм розвитку СН, за кожен ланку якого відповідає певна кількість біомаркерів. Серед найбільш досліджених біомаркерів в дитячій популяції є тропоніни, КФК-МВ, що відображають пошкодження кардіоміоцитів та NT-proBNP, як маркер міокардіального стресу та вже наявної СН. Іншими словами, вказані біомаркери є наслідком патологічного процесу в міокарді і представляють собою результат, а не причину пошкодження [83, 126]. На сьогодні ж відомо, що ключовим моментом в ремоделюванні міокарда та прогресуванні СН є розвиток фіброзу серцевого м'язу. Одним з розчинних білків, що сприяє міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагена в кардіоміоцитах є галектин-3, із його предикторною роллю в декомпенсації серцевої діяльності. Саме тому, нами було досліджено вміст декількох маркерів в сироватці крові у дітей з ВВС після оперативної корекції, а саме КФК-МВ, АсАТ і галектин-3 та їх співставлення із клініко-параклінічними особливостями перебігу захворювання [12].

Вміст КФК-МВ в сироватці крові у дітей з ВВС достовірно перевищував

показники здорових дітей в 1,21-1,23 рази лише у разі наявності клінічних проявів серцевої недостатності ($p<0,01$), але шанси на його зростання більше 25 Од/л були нижче статистично значимого рівня ($OR=1,575$; 95 % CI 0,612-4,054).

Аналіз вмісту галектину-3 в сироватці крові виявив його підвищення в 1,36-2,02 рази при всіх гемодинамічних типах ВВС ($p<0,01$) порівняно із здоровими дітьми, особливо помітне при збідненні системного кровообігу. По мірі прогресування СН відбувається зростання рівня галектину-3 в 1,67- 1,84 рази ($p<0,01$) у порівнянні із здоровими дітьми, а шанси на його зростання понад 6,21 нг/мл навіть при відсутності клінічних ознак декомпенсації серцевої діяльності збільшуються майже вдвічі ($OR=1,889$; 95 % CI 1,094-4,491). Діти із вмістом галектину-3 на рівні верхнього квартилю ($>7,73$ нг/мл) в 5,27 разів частіше асоціювались з терміном після хірургічної корекції ВВС більше 5 років (95 % CI 2,420-11,484). Рівень КФК-МВ достовірно перевищував (на 21,98 %, $p<0,01$) показники здорових дітей лише в перші 5 років післяопераційного спостереження, а коливання рівнів АсТ виявились недостовірними протягом всього терміну післяопераційного катамнезу.

Участь галектину-3 в процесах фіброзування серцевого м'язу, створює умови для електричної нестабільності міокарда та розвитку порушень ритму. Це зумовлює достовірне зростання рівнів даного маркеру на 47,24 % при номотопних порушеннях ритму ($6,14\pm0,35$ нг/мл) та на 68,82 % при гетеротопних ($7,04\pm0,40$ нг/мл) порівняно із здоровими дітьми ($p<0,01$). Виявлені у хворих дітей порушення ритму та провідності, а також гіпертрофія камер серця супроводжувались підвищенням рівня КФК-МВ на 17,59-28,42 % ($p<0,01$) без достовірних відмінностей між різними електрокардіографічними синдромами. Аналіз рівнів АсТ в сироватці крові у дітей з ВВС не виявив достовірних відмінностей.

При співставленні інструментальних маркерів міокардіальної дисфункції з рівнем галектину-3 встановлено, що шанси зниження систолічних показників $S_{\text{МК}}' < 7,7$ см/с та $ФВ < 60$ % збільшувались в 1,30 та 4,20 рази при рівні галектину-3 $> 6,21$ нг/мл, а при значеннях, що відповідали верхньому квартилю ($>7,73$

нг/мл) зростали шанси на зміни показників діастолічної функції міокарда обох шлуночків, а саме $E'_{\text{МК}}/A'_{\text{МК}} < 1$ ум.од. (OR=6,013; 95 % CI 1,673-21,608), та подовження $\text{IVRT}_{\text{МК}} > 84$ мс та $\text{IVRT}_{\text{ТК}} > 91$ мс (OR=3,618; 95 % CI 1,761-7,435 та OR=1,920; 95 % CI 1,026-9,981, відповідно). Наявність гіпертрофії ЛШ по даним ЕКГ, на відміну від інших електрокардіографічних синдромів, асоціювалась із збільшенням шансів підвищення рівня галектину-3 $> 6,21$ нг/мл в 2,92 рази, що є прогностично несприятливим фактором в розвитку міокардіального фіброзу (OR=3,585; 95 % CI 1,133-11,347).

Роль галектину-3 в патологічних процесах в міокарді вперше вивчалась в дослідженнях на експериментальних тваринах. Автори досліджували відповідний ген при важкій гіпертонії з ураженням органів мішеней та при СН. Галектин-3 був самим сильним з регульованих генів, експресія котрого при декомпенсації серцевої діяльності зростала більше ніж у п'ять разів, порівняно із компенсованим серцем [174].

На експериментальній моделі СН у щурів була виявлена виражена інфільтрація макрофагами та надлишок вмісту галектину-3 в ділянках фіброза. Аналогічні результати були виявлені при вивченні біоптатів людського серця при гострому інфаркті міокарда, особливо при зниженій ФВ лівого шлуночку. Дослідники встановили безпосередній зв'язок галектину-3 з процесами фіброзування шляхом експерименту, а саме інтраперикардіальне введення данного біомаркеру здоровим особинам щурів призводило до зниження фракції викиду, збільшення маси міокарда та значному розростанню колагену I в кардіоміоцитах порівняно з інфузією плацебо. Крім того, підвищений рівень данного біомаркеру виявлявся вже при початкових стадіях СН без наявної гіпертрофії міокарда. Базуючись на отриманих даних автори прийшли до висновку, що вказаний біомаркер слід розглядати як нову мішень для розуміння патогенезу СН [131].

За рекомендаціями Американської колегії кардіологів (ACC)/Американської асоціації серця (AHA) доцільним є визначення рівня галектину-3, як прогностичного маркеру ризику прогресування СН вже на стадії

В (тобто при наявності структурних змін в міокарді, таких як гіпертрофія серцевого м'язу без клінічної маніфестації СН) замість стадії С (структурні зміни з клінічними проявами СН) [82, 119].

Багаточисельні дослідження висвітлюють участь галектину-3 в патофізіології СН, його стимулюючий вплив на міграцію макрофагів, проліферацію фібробластів та розвиток фіброзу, підвищення його вмісту в гіпертрофованому міокарді. Ці спостереження особливо актуальні, тому що гіпертрофія та ремоделювання серця є важливими факторами, що визначають клінічний перебіг, прогресування та прогноз серцево-судинних захворювань [187, 189].

На сьогодні опублікована багато досліджень галектину-3 при серцево-судинній патології, але всі вони стосуються дорослої популяції пацієнтів. Перше клінічне дослідження в якому паралельно з визначенням NT-proBNP визначали рівень галектину-3 було проведене з участю 599 пацієнтів з симптомами гострої задишки, що поступали у відділення невідкладної допомоги. У третини з них було виявлено важку ступінь СН, а рівень галектину-3 у них продемонстрував прогностичну цінність у визначенні рецидиву СН та смертності у хворих протягом 60 днів. Між рівнем NT-proBNP та галектином відмічався певний синергізм, оскільки одночасно високий рівень обох показників асоціювався з неблагоприятними наслідками захворювання [173].

Групою вчених на чолі з C.R. de Filippi вивчався діапазон вмісту галектину-3 в сироватці крові, який за їх даними коливався в межах від 0,96 до 130 нг/мл. Середнє нормальне значення вмісту даного біомаркеру без ознак СН було визначено, як 1,092 нг/мл. По даним дослідження нижній кuartиль для показника <12,0 нг/мл, при котрому рівень смертності при СН становить 10,3 %, тоді як при верхньому кuartилі >22,3 нг/мл рівень смертності хворих з СН зростав до 32,5 % випадків [99].

В 2000-2003 роках в дослідженні DEAL-HF вивчали рівень галектину-3 у 232 хворих при хронічній СН III-IV функціонального класу по NYHA. Первинними кінцевими точками дослідження було смерть або повторна

госпіталізація з приводу прогресування СН протягом 12 місяців. Результати встановили, що більш високі рівні галектину-3 асоціювались із збільшенням віку, погіршенням функціонального стану нирок, зниженням індексу маси тіла та високим рівнем NT-proBNP. Високий рівень галектину-3 залишався незалежним предиктором смертності у хворих з хронічною СН [159].

Вивчення прогностичної цінності галектину-3 у хворих з хронічною СН продовжувалось в дослідженні COACH. Групою дослідників визначали даний біомаркер у 592 хворих із СН II-IV функціонального класу по NYHA та фракцією викиду лівого шлуночка <35 %. Дослідження проводилось з урахуванням загальної смертності та прогресування захворювання. Аналіз результатів продемонстрував виражену прогностичну цінність незалежно від інших факторів ризику, включно вік, стать, рівень натрійуретичного пептиду та функціонального стану нирок пацієнтів. Враховуючи важливу роль галектину-3 в прогресуванні серцевого фіброзу, на основі статистичного аналізу даних встановлено, що даний маркер є більш потужним предиктором прогресування СН та летальних наслідків, ніж NT-proBNP [166].

Враховуючи доведену наявність систоло-діастолічних порушень у дітей ВВС після оперативної корекції, нами було запропоновано фармакологічну корекцію міокардіальної дисфункції з урахуванням резидуальної патології та типу порушення гемодинаміки. Для виконання поставленого завдання, у дітей з ВВС із збагаченням МКК базисна терапія СН включала застосування каптоприлу в дозі 0,6 мг/кг/добу за 3 прийоми в комбінації з прийомом фуросеміду 1 мг/кг/добу кожні 12 годин перорально. Діти, що були проперовані з приводу ВВС із збідненням МКК отримували пропранолол перорально в дозі 1 мг/кг/добу за 4 прийоми в комбінації з таблетованою формою фуросеміду 1 мг/кг/добу кожні 12 годин. Особливості гемодинаміки при ВВС із збідненням системного кровообігу зумовлювали використання у цієї категорії дітей перорального прийому каптоприлу в дозі 0,6 мг/кг/добу за 3 прийоми та фуросеміду 1 мг/кг/добу кожні 12 годин. Всі діти в комплексному лікуванні СН отримували кардіометаболітну терапію, шляхом призначення препарату L-карнітину, котрий

застосовувався в дозі 50 мг/кг/добу за 2 прийоми.

В нашому дослідженні для зменшення переднавантаження на серце нами використовувався діуретик фуросемід, що регламентовано протоколами лікування СН в нашій країні. Також, перспективним є застосування у дітей петльового діуретика з калійзберігаючими властивостями - торасеміду. В дослідженні Н. Senzaki et al. торасемід у дітей з ВВС та кардіоміопатіями, що супроводжувались хронічною СН, сприяв ефективному збільшенню скоротливої здатності ЛШ, зменшенню ступеня СН та зниженню концентрації мозкового натрійуретичного пептиду в крові хворих, не впливаючи на рівень калію та натрію в сироватці крові [108].

Диференційований підхід до базисної терапії призвів до зменшення проявів задишки, загальної слабкості, кардіалгії, серцебиття в 1,57-4,00 рази.

При ВВС із збагаченням МКК виражена динаміка спостерігалась при оцінці систолічної функції ПШ (зростання швидкості $S_{\text{тк}}$ та амплітуди TAPSE на 18,23 % та 23,24 % відповідно), при ВВС із збідненням МКК покращувалась гемодинамічна адаптація ЛШ (прискорення $S_{\text{мк}}$ на 15,47 %), а також ПШ (зростання $S_{\text{тк}}$ на 20,52 % , $S_{\text{мшп}}$ на 20,64 % і TAPSE на 26,56 %), при збідненні системного кровообігу збільшувались міокардіальні швидкості $S_{\text{мшп}}$ та $S_{\text{мк}}$ на 23,98 % та 29,65 %, відповідно. Достовірне зменшення значення співвідношення $E/E_{\text{мк}}$ на 9,84-35,69 % та $E/E_{\text{тк}}$ на 10,07-20,08 % при різних типах ВВС відображало покращення гемодинамічної адаптації як лівого, так і правого шлуночків. Крім того, рівень галектину-3 в сироватці крові зменшився в 1,20-1,36 рази в усіх групах хворих, що сприяє гальмуванню фіброзоутворення в міокарді та ремоделювання камер серця.

Таким чином, у дітей з ВВС, навіть після радикальної оперативної корекції, має місце міокардіальна дисфункція, з проявами в різні фази серцевого циклу, що підтверджується даними ЕХО-КГ. Зміна пікових міокардіальних швидкостей визначених методом ТД, випереджає в часі інший показник глобальної скоротливості міокарда, такий як ФВ, а також дозволяє оцінити функцію міокарда ПШ, що особливо актуально в дитячій практиці, оскільки

саме асоціація СН з дисфункцією ПШ є особливістю дитячого віку, адже праві камери часто залучаються в патологічний процес при ВВС з ліво-правим шунтом та об'ємним перевантаженням або обструкцією вихідного тракту ПШ.

Результати нашого дослідження вказують на високий потенціал клінічного застосування галектину-3 у дітей з ВВС після оперативної корекції, рівень котрого збільшується навіть при відсутності клінічних ознак декомпенсації серцевої діяльності та має тенденцію до зростання по мірі прогресування клінічних проявів СН. Тому, доповнення визначення галектину-3 до стандартних клініко-лабораторних досліджень може мати прогностичне значення, як показник рецидиву чи прогресування СН.

Запропоновано диференційований підхід до базисної терапії міокардіальної дисфункції у дітей з ВВС залежно від гемодинамічного типу вади, що призвело до регресії основних клінічних симптомів та достовірного покращення ехокардіографічних та біохімічних показників.

ВИСНОВКИ

1. У структурі вроджених вад розвитку дітей важливе місце належить ВВС, які зустрічаються з частотою до 25-30 %, часто призводять до інвалідизації та зниження якості життя пацієнтів, що обґрунтовує високу медико-соціальну значимість проблеми. Щорічно в Україні досягнення в кардіохірургії сприяють збільшенню кількості дітей після корекції ВВС приблизно на 5%. Головним фактором потенційно несприятливих наслідків після оперативного лікування, є розвиток СН, можливості клінічного прогресування якої, незважаючи на численні дослідження, не до кінця з'ясовані. Отже, підвищення ефективності діагностики та диференційованого лікування різних типів гемодинамічних розладів у дітей з ВВС після оперативної корекції на підставі уточнення патогенетичних механізмів їх розвитку шляхом визначення інструментальних та біохімічних маркерів міокардіальної дисфункції стало метою нашого дослідження.

2. Серед дітей з ВВС після оперативної корекції найбільша кількість була у віці від 1 до 7 років (34,24 %) без суттєвої гендерної відмінності та превалюванням у структурі вад із збагаченням МКК ($64,67 \pm 3,52$) %. Найпоширенішим ускладненням ВВС після оперативного лікування був синдром СН (у $89,13 \pm 3,14$ % пацієнтів), а її клінічними ознаками були задишка ($74,46 \pm 3,21$ %), симптоми загальної слабкості, швидкої втоми, серцебиття (у $20,11 - 45,11$ % дітей). У переважної більшості дітей – 138 ($75,00 \pm 3,19$) % встановлено СН I ступеня ($p < 0,01$). Загалом порушення ритму та провідності відзначали у ($76,08 \pm 3,14$) % хворих. Аритмії частіше мали місце при комбінованих вадах із збідненням МКК, а саме порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса зустрічали в 1,43 рази частіше в порівнянні із вадами з гіперволемією МКК та в 4,16 рази більше, ніж при вадах з групи із збідненням системним кровообігом ($p < 0,01$).

3. У 72,28-76,63 % дітей з ВВС встановлено зниження показників

поздовжньої скоротливості лівого та правого шлуночків відповідно, окрім того, зменшення пікової систолічної міокардіальної швидкості $S'_{\text{МК}}$ спостерігали в 7,05 разів частіше, ніж падіння ФВ. При оцінці контрактильної функції ПШ реєстрували паралельне зниження показників $S'_{\text{ТК}}$ і TAPSE.

4. Вади серця із збідненням системного кровообігу достовірно частіше асоціювалися із розвитком систолічної дисфункції ЛШ, а саме: зростали шанси на зниження ФВ < 60 % (OR=4,03; 95 % CI 1,581-11,708) та зменшення систолічних швидкостей $S'_{\text{МШП}} < 6,55$ см/с та $S'_{\text{МК}} < 7,7$ см/с (OR=6,32; 95 % CI 2,300-17,388 та OR=10,25; 95 % CI 2,984-35,211, відповідно). При вадах із збідненням МКК зростали шанси на порушення контрактильної функції ПШ, що зумовлено зниженням амплітуди TAPSE та $S'_{\text{МК}}$ (OR=7,969; 95 % CI 2,929-21,678 та OR=23,803; 95 % CI 5,505-102,923).

5. У післяопераційному катамнезі мало місце порушення фази діастолі лівого (49,46 %) та правого (42,93 %) шлуночків при всіх типах ВВС. Вади із збідненням системного кровообігу частіше асоціювались із зниженням $E'_{\text{МК}}/A'_{\text{МК}} < 1$ ум.од. (OR=76,500; 95 % CI 9,295-629,598), подовженням часу $\text{IVRT}_{\text{МК}} > 84$ мс (OR=2,267; 95 % CI 1,196-5,156) та зростанням значення співвідношення $E/E'_{\text{МК}} > 7,5$ ум.од. (OR=18,714; 95 % CI 7,201-48,635). При вадах із збідненням МКК зростали шанси на зниження значення співвідношення $E'_{\text{ТК}}/A'_{\text{ТК}} < 1$ (OR=7,413; 95 % CI 2,953-18,610), подовження часу релаксації ПШ - $\text{IVRT}_{\text{ТК}} > 91$ мс (OR=1,910; 95 % CI 1,096-4,073) та збільшення $E/E'_{\text{ТК}} > 7,1$ ум.од. (OR=6,025; 95 % CI 2,738-13,257). Раннім маркером ДД при вадах з гіперволемією МКК було подовження часу релаксації шлуночків по всіх міокардіальних сегментах і зростанням шансів на них від 5,41 рази для $\text{IVRT}_{\text{МК}} > 84$ мс (95 % CI 1,297-5,384) до 12,54 рази для $\text{IVRT}_{\text{ТК}} > 91$ мс (95 % CI 1,297-5,384). Частота порушення фази діастолі збільшувалась у міру зростання тривалості післяопераційного періоду, незалежно від типу вади серця.

6. Аналіз вмісту галектину-3 в сироватці крові виявив його достовірне підвищення в 1,36-2,02 рази при всіх гемодинамічних типах ВВС, особливо помітне при збідненні системного кровообігу та по мірі прогресування серцевої

недостатності. Шанси на зниження систолічних показників $S'_{\text{МК}}$ та ФВ збільшувалися в 1,30 та 4,20 рази при рівні галектину-3 $>6,21$ нг/мл, а при значеннях, що відповідали верхньому квантилю ($>7,73$ нг/мл) зростали шанси на зміни показників діастолічної функції міокарда обох шлуночків. Діти із вмістом галектину-3 на рівні верхнього квантилю ($>7,73$ нг/мл) в 5,27 разів частіше асоціювались з терміном після хірургічної корекції ВВС більше 5 років (95 % СІ 2,420-11,484).

7. На фоні фармакологічної корекції СН у дітей з ВВС у післяопераційному періоді клінічному покращенню пацієнтів відповідала нормалізація інструментальних маркерів міокардіальної дисфункції, а саме: при ВВС із збагаченням МКК спостерігалось зростання швидкості $S'_{\text{ТК}}$ й амплітуди TAPSE на 18,23 % та 23,24 % відповідно, при ВВС із збідненням МКК покращувалася гемодинамічна адаптація лівого (прискорення $S'_{\text{МК}}$ на 15,47 %) та правого шлуночків (зростання $S'_{\text{ТК}}$, $S'_{\text{МШП}}$ і TAPSE на 20,52-26,56 %), а при збідненні системного кровообігу достовірно збільшувались міокардіальні швидкості $S'_{\text{МШП}}$ та $S'_{\text{МК}}$, що дає змогу використовувати показники ТД в якості критеріїв контролю ефективності терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У практичній діяльності лікаря педіатра, лікаря загальної практики сімейної медицини та дитячого кардіолога слід враховувати, що, окрім клінічних ознак серцевої недостатності, більш ранніми свідченнями формування міокардіальної дисфункції у дітей з ВВС після оперативної корекції є:

- інструментальні показники зниженої систолічної функції міокарда шлуночків, а саме: $ФВ < 60\%$, $S'_{МК} < 7,7$ см/с, $S'_{ТК} < 9,4$ см/с та $S'_{МШП} < 6,55$ см/с, зниження амплітуди $TAPSE < 1,4$ см;
- інструментальні показники діастолічної дисфункції міокарда, а саме $E'_{МК}/A'_{МК} < 1$ ум.од., $E'_{ТК}/A'_{ТК} < 1$ ум.од., подовження часу $IVRT_{МК} > 84$ мс, $IVRT_{ТК} > 91$ мс, $IVRT_{МШП} > 83$ мс та $E/E'_{МК} > 7,5$ ум.од., $E/E'_{ТК} > 7,1$ ум.од., $E/E'_{МШП} > 7,8$ ум.од.;
- підвищення вмісту галектину-3 у сироватці крові понад 6,21 нг/мл.

2. Вказані параклінічні маркери міокардіальної дисфункції у дітей з ВВС після оперативної корекції можуть бути використані в якості критеріїв ефективності фармакотерапії серцевої недостатності із застосуванням при ВВС із збагаченням МКК і збідненням системного кровообігу каптоприлу, спіронолактону, препаратів L-карнітину, а при ВВС із збідненням МКК пропранололу, спіронолактону та препаратів L-карнітину у вікових дозах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко І. Ю. Результати лікування дітей із вродженими вадами серця і синдромом Дауна / І. Ю. Авраменко, Р. Я Ковальський, В. Ф. Гусак // Здоровье ребенка. - 2012. - № 7. - С. 76-79.
2. Алехин М. Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М. Н. Алехин, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 2010. — № 1. — С. 72-77.
3. Аряев М. Л. Педіатрія: Навчальний посібник у 2-х томах. Захворювання дітей раннього віку. Пульмонологія. Алергологія. Кардіологія. / М. Л. Аряев, Н. В. Котова, Н. Ю. Горностаєва. – Одеса : ОНМмедУ, 2014. - Том 2. - 312 с.
4. Аряев М. Л. Результати клінічного застосування кардонату в кардіологічній практиці у дітей / М. Л. Аряев, А. А. Старикова, М. Д. Баязитова // Одеський медичний журнал. - 2004. - № 6. - С. 22-23.
5. Бабич Н. П. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / Н. П. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. - 2005. - № 2 (46). - С. 113-119.
6. Белозеров Ю. М. Детская кардиология (наследственные синдромы) / Ю. М. Белозеров. – Элита : ЗАОР «НПП «Джангар», 2008. - 400с.
7. Белозеров Ю. М. Детская кардиология / Ю. М. Белозеров. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 600 с., илл.
8. Березин А. Е. Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. - 2010. - № 6 (80). - С. 79-85.
9. Биомаркеры при сердечной недостаточности- новые ориентиры лечебной тактики? / В. А. Визирь, В. В. Попов, Н. П. Копица, И. Н. Волошина // Серце і судини. - 2011. - № 2. - С. 108-113.

10. Богмат Л. Ф. Морфофункциональные особенности правого желудочка сердца у детей с патологией миокарда / Л. Ф. Богмат, Т. А. Головки // Здоровье ребенка. - 2011. - №5(32). – С. 62-64.
11. Васильева О. А. Возможности использования Галектина-3 в лабораторной диагностике / О. А. Васильева, В. Д. Якушина, Н. В. Рязанцева // Клинико-лабораторный консилиум. - 2011. - № 2 (38). - С. 12-16.
12. Вашакидзе З. С. Галектин-3 - новый биомаркер сердечной недостаточности, воспаления и фиброза / З.С.Вашакидзе, В.И. Целуйко, Т.Р. Брегвадзе // Серцева недостатність. - 2011. - № 3. - С. 73-76.
13. Вибрані питання дитячої кардіоревматології ; за ред. проф. Волосовця О. П. – Київ, 2006. – 246 с.
14. Виноградов К. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность и современное состояние вопроса / К. В. Виноградов // Здоровье ребенка. - 2007. - № 6 (9). - С. 74-77.
15. Волосовець О. П. Сучасні досягнення та проблеми дитячої кардіологічної служби України / О. П. Волосовець // Здоровье ребёнка. - 2006. - № 1 (1). – С. 9-14/
16. Воробьев А. С. Клиническая эхокардиография у детей и подростков: Руководство для врачей / А. С. Воробьев, Т. Д. Бутаев. – СПб. : Специальная литература, 1999. - 423 с.
17. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий / В. И. Целуйко, З. С. Вашакидзе, Т. В. Мотылевская, Н. А.Ополонская // Український кардіологічний журнал. - 2012. - № 3. – С. 45-49.
18. Гончарь М. А. Значение мозгового натрийуретического пропептида в диагностике миокардиальной дисфункции у детей с врожденными пороками сердца / М. А. Гончарь, А. С. Сенаторова // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 1 (61). – Т.16. – С. 46-50.
19. Гончарь М. А. Миокардиальная дисфункция у детей с аритмиями в отдаленном периоде после кардиохирургической коррекции врожденных пороков сердца / М. А. Гончарь, А. С. Сенаторова // Международный

медицинский журнал. – 2010. – № 2 (62). – С. 27-30.

20. Гончарь М. А. Функциональный стан міокарда у дітей з природженими вадами серця, ускладненими легеневою гіпертензією / М. А. Гончарь // Медицина сьогодні і завтра. - 2009. - № 2. - С. 97-101.

21. Гончарь М. О. Клініко-інструментальні й лабораторні зіставлення в дітей із тетрадою Фалло до та після оперативної корекції / М. О. Гончарь // Здоровье ребенка. - 2010. - №4. – С. 18-23.

22. Гончарь М. О. Порухення діастолічної функції міокарда шлуночків у дітей з природженими вадами серця у дітей / М. О. Гончарь, Г. С. Сенаторова // Таврический медико-биологический вестник. - 2010. - Т. 13, № 2. - С. 30-32.

23. Гончарь М. О. Систолічна і діастолічна функція серця у дітей з септальними дефектами до і після оперативної корекції / М. О. Гончарь, Г. С. Сенаторова // Современная педиатрия. - 2010. - № 3. - С. 166-169.

24. Гончарь М. О. Стан міокарда в дітей із природженими вадами серця у віддалений період після хірургічної корекції / М. О. Гончарь // Здоровье ребенка. - 2010. - №3. - С. 42-44.

25. Детская кардиология и ревматология: практическое руководство ; под ред. Беляева Л. М. - М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2011. -584 с.

26. Емец Г. В. Сердечная недостаточность у детей (обзор литературы) / Г. В. Емец, С. А. Кузьменко, В. А. Жовнир // Современная педиатрия. - 2013. - № 6 (54). - С. 172-175.

27. Зиньковский М. Ф. Врожденные пороки сердца ; ред. акад. А. Ф. Возианова / М. Ф. Зиньковский. – Киев : Книга Плюс, 2009. – 1170 с.

28. Зубов Л. А. Исходы оперативного лечения врожденных пороков сердца у детей / Л. А. Зубов, С. Ю. Назаренко // Материалы III Всеросс. семинара. Лекции и доклады. - Архангельск, 2003. - С. 92-131.

29. Зубов Л. А. Критические состояния при врожденных пороках сердца у новорожденных / Л. А. Зубов // Медицина неотложных состояний. - 2008. - № 4 (17). – С. 107-113.

30. Инвалидность детей с хроническими соматическими заболеваниями в Украине / Н. М. Коренев, С. Р. Толмачева, Л. Ф. Богмат, А. М. Коломиец // Здоровье ребенка. - 2009. - № 3 (18). – С. 80-82.
31. Капелько В. И. Диастолическая дисфункция / В. И. Капелько // Кардиология. — 2011. — № 1. — С. 34-38.
32. Кливер Е. Э. Морфология компенсаторно-приспособительной перестройки миокарда у кардиохирургических больных с транспозицией магистральных сосудов / Е. Э. Кливер, А. М. Волков // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. - № 1. - С. 3-6.
33. Колюбакіна Л. В. Застійна серцева недостатність у новонароджених / Л. В. Колюбакіна // Здоровье ребенка. - 2012. - № 6 (41). – С. 167-170.
34. Кондратьев В. О. Серцева діяльність у здорових дітей за даними ехокардіографії / В. О. Кондратьев // Медичні перспективи. - 2011. - № 4. - С. 112-118.
35. Коренев М. М. Діагностика ранніх ознак серцевої недостатності у дітей і підлітків із патологією міокарду / М. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, Л. І. Рак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2007. - № 5. - С. 5-9.
36. Коркушко О. В. Використання препарату Кардонат у лікуванні серцево-судинних захворювань / О. В. Коркушко, В. О. Іщук, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. - 2008. - № 1. – С. 72-75.
37. Котлукова Н. П. Современные представления о некоторых механизмах формирования легочной гипертензии и миокардиальной дисфункции при врожденных пороках сердца у детей первого года жизни / Н. П. Котлукова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - № 4. - С. 19-25.
38. Крахмалова О. О. Оцінка функціонального стану правого шлуночка серця методом двовимірної ехокардіографії в клініці внутрішніх хвороб (методичні рекомендації) / О. О. Крахмалова. - Харків, 2005. – 20 с.
39. Кузьменко Т. В. Ехокардіографічні маркери адаптації гемодинамічних показників лівого шлуночка у дітей з вродженими вадами серця і підходи до їх оцінки у відповідь на дозовані фізичні навантаження / Т. В.

Кузьменко // Перинатологія та педіатрія. - 2011. - № 1. - С. 131-133.

40. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [2-е изд., перераб. и доп.] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2001. – 408 с.

41. Маврупало Т. А. Алгоритм діагностики вроджених пороков серця у новороджених дітей / Т. А. Маврупало // З турботою про дитину. - 2011. - № 4. - С. 14-17.

42. Майданник В. Г. Діагностики природжених пороків серця: сучасний стан і перспективи / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2010. - № 1. - С. 31-35.

43. Марушко Т. В. Серцева недостатність у дітей. Частина 1 / Т. В. Марушко, О. П. Шевченко // Дитячий лікар. - 2014. - № 3-4 (32-33). - С. 16-21.

44. Марушко Т. В. Серцева недостатність у дітей. Частина 2 / Т. В. Марушко, О. П. Шевченко // Дитячий лікар. - 2014. - № 6 (35). - С. 14-19.

45. Метаболизм фолатов и врожденные аномалии развития / А. С. Вайнер, Д. А. Жечев, А. А. Кечин [и др.] // Мать и дитя. - 2011. - № 2 (45). - С. 3-10.

46. Митина И. Н. Неинвазивная ультразвуковая діагностика вроджених пороков серця: Атлас / И. Н. Митина, Ю. И. Бондарев. - М. : Издательский дом Видар-М, 2004. – 304 с.

47. Моїсеєнко Р. О. Частота и структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження / Р. О. Моїсеєнко // Перинатологія та педіатрія. - 2009. - № 4 (40). - С. 23-26.

48. Морфология компенсаторно-приспособительной перестройки миокарда у кардиохирургический больных с транспозицией магистральных сосудов / Е. Э. Кливер, А. М. Волков, П. М. Ларинов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - № 1. - С. 3-6.

49. Мутафьян О. А. Врожденные пороки сердца у детей / О. А. Мутафьян/ - СПб. : Невский диалект, 2002. – 331 с.

50. Мутафьян О. А. Детская кардиология: руководство / О. А. Мутафьян.

- М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 504с.

51. Нагорная Н. В. Клинические проявления врожденных пороков сердца у детей / Н. В. Нагорная, К. В. Виноградов // Здоровье ребенка. - 2009. - № 5. – С. 49-54.

52. Нагорная Н. В. Клиническое значение показателя мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Электронный ресурс] / Н. В. Нагорная., Е. В. Пшеничная, Е. В. Бордюгова // Здоровье ребенка. - 2011. - № 2 (29). – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/20666>.

53. Нагорная Н. В. Ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца и проводимости [Электронный ресурс] / Н. В. Нагорная, Е. В. Пшеничная // Здоровье ребенка. - 2007. - № 3 (6). – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/373>.

54. Наиболее значимые факторы риска развития дилатации полостей сердца у детей с экстрасистолией [Электронный ресурс] / Н. В. Нагорная, Н. Н. Конопко, Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Здоровье ребенка. - 2012. - № 1 (36). - Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/26003>.

55. Напалков Д. А. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания / Д. А. Напалков, Н. М. Сеидова, В. А. Сулимов // Лечащий врач. — 2008. — № 4. — С. 58-60.

56. Носенко Н. Н. Тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография: возможности и ограничения метода [Электронный ресурс] / Н. Н. Носенко, С. В. Поташев // Внутренняя медицина. - 2007. - № 6 (6). - Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/3603>.

57. Педіатричні аспекти ведення дітей з природженими вадами серця ; за ред. проф. О. П. Волосовець. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. - 176 с.

58. Педіатрія : підручник ; за ред. професора В. В. Бережного. – Київ, 2013. – Т. 1. – 1040 с.

59. Попов С. В. Изменения систоло-диастолической функции сердца в зависимости от особенностей анамнеза жизни у детей школьного возраста,

рожденных поздне-недоношенными [Электронный ресурс] / С. В. Попов, С. И. Бокова // Здоровье ребенка. - 2012. - № 6 (41). - Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/34759>.

60. Поташов С. В. Современная тканевая доплерография в клинической практике: возможности и области применения / С. В. Поташев // Серцева недостатність. - 2011. - № 2. - С. 2-13.

61. Профилактика правожелудочковой недостаточности у детей после коррекции врожденных пороков сердца / В.В. Бойко, И.В. Поливенко, Ю.Н. Скирко [и др.] // Щорічник наукових праць асоціації серцево-судинних хірургів України. - 2012. - № 20. - С. 62-64.

62. Прохорова Д. С. Динамика восстановления показателей систолической и диастолической функции левого желудочка у детей раннего возраста с коарктацией аорты и сниженной фракции выброса левого желудочка / Д. С. Прохорова, Г. П. Нарциссова, Ю. Н. Горбатых // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - № 4. - С. 8-11.

63. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

64. Руденко Н. Н. Детская кардиохирургия в Украине сегодня / Н. Н. Руденко // Здоров'я України. - 2010. - № 5. - С. 78-79.

65. Рябкина Н. Н. Состояние здоровья школьников, перенесших операцию по поводу врожденного порока сердца / Н. Н. Рябкина, В. Н. Шестакова, В. А. Доскин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - № 4. - С. 57-60.

66. Свищенко Е. П. Диастолическая сердечная недостаточность / Е. П. Свищенко, Е. А. Матова // Сердечная недостаточность. - 2009. - № 1. - С. 47-53.

67. Связь плазменного содержания Галектина-3 с маркерами окислительного и нитролизующего стрессов у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Щукин Е. И. Селезнев, И. И. Березини [и др.] // Медицинский альманах. - 2012. - № 1 (20). - С. 189-191.

68. Сенаторова А. С. Сердечная недостаточность у детей [Электронный ресурс] / А.С. Сенаторова // Здоров'я України. - 2005. - № 82. – Режим доступа : <http://health-ua.com/article/434.html>.

69. Сенаторова А. С. Тактика наблюдения и лечение детей с врожденными пороками сердца / А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.И. Страшок // Современная педиатрия. - 2006. - № 2. – С. 123-125.

70. Сенаторова Г. С. Синдром серцевої недостатності у дітей / Г. С. Сенаторова, М. О. Гончарь // З турботою про дитину. - 2012. - № 5. - С. 30-33.

71. Состояние проблемы детской инвалидности (анализ 1997-2011 гг.) / Л. В. Ващенко, А. Л. Хитрик, О.Ф. Рубашная [и др.] // Здоровье ребенка. - 2012. - № 6 (41). – С. 28-31.

72. Сугак А. Б. Новый способ расчета эхокардиографических параметров левого желудочка сердца у детей / Б. А. Сугак, И. В. Дворяковский, Г. М. Дворяковская // Российский педиатрический журнал. - 2009. - № 3. - С. 10-14.

73. Сухарева Г. Э. Алгоритм организации медицинской помощи при подозрении на врожденный порок сердца у детей / Г. Э. Сухарева, Н. Н. Каладзе, Н. В. Лагунова // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2012. - № 2. - С. 47-48.

74. Сухарева Г. Э. Анализ диспансерной группы детей после хирургической коррекции врожденной патологии сердца в АР Крым / Г. Э. Сухарева // Таврический медико-биологический вестник. - 2010. - № 2. - С. 19-23.

75. Сухарева Г. Э. Врожденные пороки сердца у детей с генными синдромами / Г. Э. Сухарева // Здоровье ребенка. - 2008. - № 4. - С. 22-30.

76. Сухарева Г. Э. Роль современных методов визуализации в диагностике сложных врожденных пороков сердца у детей / Г. Э. Сухарева // Здоровье ребенка. - 2010. - № 1. - С. 43-50.

77. Сучасні проблеми вроджених вад серця та їх корекція у новонароджених дітей / Ю. Г. Антипкін, Г. В. Книшов, Т. В. Авраменко [та ін.] // Перинатология и педиатрия. - 2009. - № 1 (37). - С. 23-28.

78. Типы диастолической дисфункции левого желудочка сердца у подростков с патологией миокарда / Л. Ф. Богмат, В. В. Никонова, Э. Л.

Ахназарянц [и др.] // Здоровье ребенка. - 2014. - № 4. - С. 26-32.

79. Хамуев Я. П. Проблемы диастолической дисфункции левого желудочка: определение, патофизиология, диагностика // Кардиология. — 2011. — № 11. — С. 71-82.

80. Хоффман Дж. Детская кардиология ; пер. с англ. / Дж.Хоффман. - М. : Практика, 2006. - 543 с.

81. A novel NKX2-5 mutation in familial ventricular septal defect / J. Wang, Y.F. Xin, X.Y. Liu [et al.] // Int. J. Mol. Med. - 2011. - № 27 (3). - P. 369-375.

82. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary / C.A. Warnes, R.G.Williams [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 2395–2451.

83. Agirbasli M. Monitoring biomarkers after pediatric heart surgery: a new paradigm on the horizon / M. Agirbasli, A. Undar // Artif Organs. - 2013. – Vol. 37 (1). – P. 10-15.

84. Ashleigh A. Richards Genetics of Congenital Heart Disease / Ashleigh A. Richards, Vidu Garg // Current Cardiology Reviews. - 2010. - № 6. - P. 91-97.

85. Association between maternal occupational exposure to organic solvents and congenital heart defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002 / Suzanne M. Gilboa, Tania A. Desrosiers, Christina Lawson [et al.] // Occup Environ Med. - 2012. - № 69. - P. 628–635.

86. Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects / S. M. Gilboa, A. Correa, L. D. Botto [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2010. - № 202 (1). - P. 51-56.

87. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: A subgroup analysis / R.M.F. Berger, M. Beghetti, N. Galie [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 144 (3). – P. 373–378.

88. Beta-blockers for congestive heart failure in children / A.-K. Frobel, M. Hulpke-Wette, K.G. Schmidt, S. Laer // Cochrane Database Syst Rev. - 2009. – Vol. 21 (1). – P. 652-655.

89. Botto Lorenzo D. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival / Lorenzo D. Botto, Adolfo Correa // *Progress in Pediatric Cardiology*. - 2003. - № 18. - P. 111-121.

90. Brain natriuretic peptide at discharge as a predictor of 6-month mortality in acute decompensated heart failure / M. Naffaa, B. F. Makhoul, A. Tobia [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* - 2014. - № 32 (1). - P. 44-49.

91. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2148-2159.

92. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: shunt lesions / Silversides C.K., Dore A. [et al.] // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 26 (3). – P. 70-79.

93. Canas Jose A. Biomarkers for cardiovascular risk in children // Jose A. Canasa, Shawn Sweetena and Prabhakaran Balagopal // *Curr Opin Cardiol*. - 2013. - № 28. - P. 103–114.

94. Cardiac biomarkers and the case for point-of-care testing / Barry McDonnell, Stephen Hearty, Paul Leonard, Richard O'Kennedy // *Clinical Biochemistry*. - 2009. - № 42. - P. 549-561.

95. Cardiac Failure in Children 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines / [Sean Beggs, Angus Thompson, Rose Nash et al.]. — Geneva, 2009.

96. Cardiac troponin I in congenital heart defects with pressure or volume overload / Anneli Eerola , Eero O. Jokinen , Tanja I. Savukoski [et al.] // *Scand Cardiovasc J*. - 2013. – Vol. 47 (3). - P. 154-159.

97. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial / Shaddy R. E., Boucek M. M., Hsu D. T. [et al.] // *JAMA*. — 2007. — Vol. 298. — P. 1171-1179.

98. Chopra H. K. Diastolic heart failure: a clinical challenge early recognition and timely intervention is the need of the hour / H. K. Chopra // *Indian Heart J*. - 2009. - № 61 (2). - P. 138-145.

99. Christopher R. de Filippi Galectin-3 in Heart Failure – Linking Fibrosis, Remodelling and Progression / Christopher R. de Filippi, G. Michael Felker // *European Cardiology*. - 2010. – Vol. 6 (2). - P. 33-36.

100. Clinical and prognostic value of galectin-3, a novel fibrosis-associated biomarker. Relation with clinical and biochemical correlates of heart failure / R. A. Boer, D. Lok, J. L. Hillege [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2010. - № 55. - P. 26-29.

101. CoA and carnitine in regulation of fat oxidation in human skeletal muscle during exercise / C. Roepstorff, N. Halberg, Hillig T. Malonyl [et al.] // *Am. J. Physiol Endocrinol Metab.* - 2005. - № 288. - P. 133-142.

102. Colquitt J. L. Cardiac Findings in Noonan Syndrome on Long-term Follow-up / J. L. Colquitt, J. A. Noonan // *Congenit Heart Dis.* - 2014. - № 9 (2). - P. 144-150.

103. Comparison of classifications for heart failure in children undergoing valvular surgery / P. Tissieres, Y. Aggoun, E. Da Cruz [et al.] // *J. Pediatr.* — 2006. — №. 149. — P. 210-215.

104. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study // C. Ferencz, J. D. Rubin, R. J. Mc Carter [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 1985. - № 121 (1). - P. 31-36.

105. Danielle M. Henkel Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Sever Aortic Stenosis / Danielle M. Henkel // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2012. – Vol. 60 (22). – P. 2325-2329.

106. Doppler Echocardiography Inaccurately Estimates Right ventricular Pressure in Children with Elevated Right Heart Pressure / G. K. Groh, P. T. Levy, M.R. Holland [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2014. - № 27 (3). – P. 340-342.

107. Effect of Sex and Race on Outcome in Patients Undergoing Congenital Heart Surgery: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database / Daniel J. Di Bardino, Sara K. Pasquali, Jennifer C. Hirsch [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 2012. - № 94. - P. 2054-2060.

108. Efficacy and safety of torasemide in children with heart failure / H. Senzaki, M. Kamiyama, S. Masutani [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2008. – Vol. 93. – P.

768-771.

109. Eindhoven Jannet A. The Usefulness of Brain Natriuretic Peptide in Complex Congenital Heart Disease / Jannet A. Eindhoven // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60 (21). – P. 831-837.

110. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grownup Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) / H. Baumgartner, P. Bonhoeffer [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31 (23). – P. 2915-2957.

111. Factors Associated with Serum B-Type Natriuretic Peptide in Infants with Single Ventricles / R. J. Butts, V. Zak, D. Hsu [et al.] // Pediatr Cardiol. - 2014. - № 35 (5). - P. 879-887.

112. Familial ventricular aneurysms and septal defects map to chromosome 10p15 / Nicolas Tremblay, Shi Wei Yang, Marc-Phillip Hitz [et al.] // European Heart Journal. - 2011. - № 32. - P. 568-573.

113. Franklin R. Bidirectional crossmap of the Short Lists of the European Paediatric Cardiac Code and the International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project / Rodney Franklin, Jeffrey P. Jacobs, Christo I. Tchervenkov // Cardiol Young. - 2002. - №12. - P. 18-22.

114. Fung A. Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era / Alan Fung, Cedric Manlhiot, Sapna Naik // J. Am. Heart Assoc. - 2013. - № 2. - P. 1-13.

115. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis / N. Henderson, A. Mackinon, S. Farnworth [et al.] // Am. J. Pathol. - 2008. - № 172. - P. 288-298.

116. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study / G. M. Felker, M. Fiuzat, L. K. Shaw [et al.] // Circ. Heart Fail. - 2012. - № 5. - P. 72-78.

117. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (corona) / L. Gullestad, T. Ueland, J. Kjekshus [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. - P. 2290-2296.

118. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis / O. Okamura, K. Pasichnyk, L. Lopez-Guisa [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2011. – Vol. 30. - P. 245-253.

119. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community / Jennifer E. Ho, Chunyu Liu, Asya Lyass [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2012. - № 14. - P. 1249-1256.

120. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R. de Boer, A. Voors, P. Muntendam [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2009. - № 11. - P. 811–817.

121. Guirgis Maurice Epidemiology of Congenital Heart Diseases / Maurice Guirgis // *Four Dimensional Fetal Echocardiography.* - 2010. - № 1. - P. 1-7.

122. Ho Jennifer E. Galectin-3, a marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community / Jennifer E. Ho // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2012. - Vol. 60 (14). – P. 566-569.

123. Hsu Daphne T. Heart Failure in Children Part I: History, Etiology, and Pathophysiology / Daphne T. Hsu, Gail D. Pearson // *Circ Heart Fail.* - 2009. - № 2. - P. 63-70.

124. Ian J. Neeland Biomarkers of Chronic Cardiac Injury and Hemodynamic Stress Identifya Malignant Phenotype of Left Ventricular Hypertrophy in the General Population / Ian J. Neeland, Mark H. Drazner // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2013. - № 61 (2). – P. 1245-1249.

125. Impact of obesity on ventricular size and function in children, adolescents and adults with Tetralogy of Fallot after initial repair / S. A. Maskatia, S. Spinner, A. C. Nutting [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2013. - № 112 (4). - P. 594-598.

126. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers (Growth-Differentiation Factor-15, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients With Advanced Chronic Heart Failure / D. J. Lok, I. T. Klip, S. I. Lok [et al.] // *Am. J. Cardiol* - 2013. - № 112 (6). - P. 831-837.

127. International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children / D. Rosenthal, M. R. Chrisant,

D. Edens [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2004. – Vol. 23. –P. 1313-1333.

128. Jenkins Kathy J. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge / Kathy J. Jenkins, Adolfo Correa, Jeffrey A. Feinstein // Circulation. - 2007. - № 115. - P. 2995-3014.

129. Kay J. D. Congestive heart failure in pediatric patients / J. D. Kay, S. D. Colan, T. P. Graham // Jr.Am Heart J. - 2001. - № 182. - P. 923-928.

130. Koestenberger M. Ability of the Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity (S') to Detect Systolic Right Ventricular Impairment After Congenital Heart Defect Surgery in Pediatric Patients / Martin Koestenberger, William Ravekes // Pediatric Cardiology. - 2013. - №34 (5). - P. 1292-1296.

131. Liu F.T. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation / F.T. Liu, G.A. Rabinovich // Ann. NY Acad. Sci. - 2010. - № 1183. - P. 158-182.

132. Madriago E. Heart Failure in Infants and Children / E. Madriago, M. Silberbach // Pediatrics in Review. — 2010. — Vol. 31. - P. 4-6.

133. Madsen Nicolas L. Prepregnancy Body Mass Index and Congenital Heart Defects among Offspring: A Population-based Study / Nicolas L. Madsen, Stephen M. Schwartz, Mark B. Lewin // Congenit Heart Dis. - 2013. - № 8. - P. 131-141.

134. Maternal Folate-Related Gene Environment Interactions and Congenital Heart Defects / Charlotte A. Hobbs, Mario A. Cleves, Mohammad A. Karim [et al.] // Obstet Gynecol. - 2010. - №116. - P. 316-322.

135. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study / J. L. Mills, J. Troendle, M. R. Conley [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. - 2010. - № 91 (6). - P. 1543-1549.

136. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring / J. Brite, S. K. Laughon, J. Troendle, J. Mills // International Journal of Obesity. - 2013. - №10. - P. 2013-2024.

137. Maternal Smoking and Congenital Heart Defects in the Baltimore-Washington Infant Study / Linton J. Alverson, Matthew J.Strickland, Suzanne M. Gilboa [et al.] // PEDIATRICS. - 2011. - № 3. - P. 647-653.

138. Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database

Project: overview and minimum dataset / C. Mavroudis, J. P. Jacobs // *Ann. Thorac. Surg.* - 2000. - № 69. - P. 2-17.

139. McDonald-McGinn D. M. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) / D. M. McDonald-McGinn, K. E. Sullivan // *Medicine (Baltimore)*. - 2011. - № 90 (1). - P. 1-18.

140. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and reduced folate carrier 80 G>A polymorphisms are associated with an increased risk of conotruncal heart defects / D. Gong, H. Gu, Y. Zhang [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2012. - № 50 (8). - P. 1455-1461.

141. Mi Y. P. The pulsed Doppler and tissue Doppler-derived septal E/E' ratio is significantly related to invasive measurement of ventricular end-diastolic pressure in biventricular rather than univentricular physiology in patients with congenital heart disease / Y.P. Mi, H. Abdul-Khaliq // *Clin. Res. Cardiol.* - 2013. - № 102 (8). - P. 563-570.

142. Morrow David A. Galectin-3 in Cardiovascular Disease / David A. Morrow, Michelle L. O'Donoghue // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2012. - № 14. - P. 1257-1258.

143. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth regulatory lectin / Y. H. Liu, M. D'Ambrosio, Y. D. Liu [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2009. - № 296. - P. 404–412.

144. Nair Krishna Kumar Mohanan Asymptomatic right ventricular dysfunction in surgically repaired adult tetralogy of fallot patients / Krishna Kumar Mohanan Nair // *Annals of Pediatrics Cardiology.* - 2013. - Vol. 6. - P. 24-28.

145. Nelson textbook of pediatrics, 19th ed ; edited by Robert M. Kliegman [et al.]. - Elsevier Inc. (USA), 2011. - 2680 p.

146. Neurohormonal activation and its relation to outcomes late after repair of tetralogy of Fallot / Heng E.L., Bolger A.P., Kempny A. [et al.] // *Heart.* - 2015. - № 101 (6). - P. 447-454.

147. New directives in cardiac imaging: imaging the adult with congenital heart

disease / J. D. Windram, S. C. Siu, R. M. Wald, C. K. Silversides // Can. J. Cardiol. - 2013. - № 29 (7). - P. 830-840.

148. Nomenclature for congenital and paediatric cardiac disease: historical perspectives and The International Pediatric and Congenital Cardiac Code / R. C. Franklin, J. P. Jacobs, O. N. Krogmann [et al.] // Cardiol Young. - 2008. - № 18. - P. 70-80.

149. Non-Invasive Imaging for Congenital Heart Disease: Recent Innovations in Transthoracic Echocardiography / Martin Koestenberger, Mark K. Friedberg, William Ravekes [et al.] // J. Clin. Exp. Cardiol. - 2012. - № 8. - P. 2-15.

150. Omneya I. Youssef MTHFR 677 C→T Polymorphism and the Risk of Cardiac Septal Defects: A Pilot Study / I. Youssef Omneya, M. El Sayed Ghada // Life Science Journal. - 2012. - № 9 (4). - P. 4272-4275.

151. Oster M. E. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects / M. E. Oster, T. Riehle-Colarusso, C. J. Alverson // J. Pediatr. - 2011. - № 158 (6). - P. 990-995.

152. Patel S. S. Nongenetic risk factors and congenital heart defects / S. S. Patel, T. L. Burns // Pediatr Cardiol. - 2013. - № 34 (7). - P. 1535-1555.

153. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices / H. Milting, P. Ellinghaus, M. Seewald [et al.] // J. Heart Lung Transplant. - 2008. - № 27. - P. 589-596.

154. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code / Lucile Houyel¹, Babak Khoshnood, Robert H Anderson [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2011. - № 6 (64). - P. 1-9.

155. Prasad V. The cardiovascular biomarker conundrum: challenges and solutions / V. Prasad, R. O. Bonow // JAMA. - 2011. - № 306. - P. 2151-2152.

156. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R. A. de Boer, D. J. Lok, T. Jaarsma [et al.] // Ann. Med. - 2011. - № 43. - P. 60-68.

157. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines // Canadian Journal of Cardiology. – 2013. - Vol. 29. – P. 1535-1552.

158. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study / J.W. Rossano, J.J. Kim, J.A. Decker [et al.] // J. Card. Fail. – 2012. – Vol. 18 (6). – P. 459-470.

159. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study / Dirk J. A. Lok, Peter Van Der Meer, Pieta W. Bruggink-Andre' de la Porte [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2010. - № 99. - P. 323-328.

160. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova, L. Thijs, J. Knez [et al.] // J. Am. Heart Assoc. - 2014. - № 3 (3). - P. 1-12.

161. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands / Ingrid M. van Beynum¹, Livia Kapusta, Marian K. Bakker [et al.] // European Heart Journal. - 2010. - № 31. - P. 464-471.

162. Racial/ethnic disparities in timing of death during childhood among children with congenital heart defects / W. N. Nembhard, P. Xu, M. K. Ethen [et al.] // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2013. - № 97 (10). - P. 628-640.

163. Razzaghi H. Long Term Outcomes in Children with Congenital Heart Disease: National Health Interview Survey / H. Razzaghi , M. Oster , J. Reefhuis // J. Pediatr. - 2015. - Vol. 166. - P. 119-124.

164. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography / Miguel A. Quinones, Catherine M. Otto, Marcus Stoddart [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2002. - №2. - P. 167-184.

165. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic

Function by Echocardiography / Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. - 2009. - № 10. - P. 165–193.

166. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure / D. M. Gopal, M. Kommineni, N. Ayalon [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* - 2012. - №1. – P. 1-7.

167. Richards Mark Biomarkers and Silent Cardiac Disease in Primary Prevention / Richards Mark // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2012. - Vol. 60 (11). – P. 969-970.

168. Richards Mark Biomarkers and Silent Cardiac Disease in Primary Prevention / Mark Richards // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2012. - Vol. 60, №11. - P. 969-970.

169. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis / Y. Nishi, H. Sano, T. Kawashima [et al.] // *Allergol Int.* - 2007. - № 56. – P. 57-65.

170. Rony L. Shammash Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: What we know, and what we don't know / L. Shammash Nazim Rony Uddin Azam Khan, Rajasekar Nekkanti // *International. J. of Cardiology*. — 2007. — 115. — P. 284-292.

171. Sebastian J. Buss Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis / Sebastian J. Buss // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2012. - Vol. 60 (12). – P. 224-228.

172. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve / I. Foffa, L. Ait Ali, P. Panesi [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2013. - №11. - P. 14-44.

173. Shah Amee Usefulness of Various Plasma Biomarkers for Diagnosis of Heart Failure in Children with Single Ventricle Physiology / Amee Shah, Angela M. Feraco, Cynthia Harmon // *Am. J. Cardiol.* - 2009. – Vol. 104 (9). - P. 1280-1284.

174. Shah1 Ravi V. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure / Ravi V. Shah1,

Annabel A. Chen-Tournoux¹, Michael H. Picard // *European Journal of Heart Failure*. - 2009. - № 12. - P. 826-823.

175. Steine K. Left ventricular systolic and diastolic function in asymptomatic patients with moderate aortic stenosis / K. Steine, A. B. Rosseb, M. Stugaard // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - № 102 (7). - P. 897-901.

176. Systolic Right Ventricular Function in Pediatric and Adolescent Patients with Tetralogy of Fallot: Echocardiography versus Magnetic Resonance Imaging / Martin Koestenberger, Bert Nagel, William Ravekes [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. - 2011. - Vol. 60 (1). - P. 45-52.

177. Tariq Ahmad Galectin-3 in Heart Failure: More Answers or More Questions? / Tariq Ahmad, G. Michael Felker // *Journal of the American Heart Association*. - 2012. - №112. - P. 1-3.

178. Ten-Year Review of Major Birth Defects in VLBW Infants / Ira Adams-Chapman, Nellie I. Hansen, Seetha Shankaran [et al.] // *Pediatrics*. - 2013. - Vol. 132 (1). - P. 49-61.

179. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications / Gordon W. Moe, Justin A. Ezekowitz, Eileen O'Meara [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. - 2015. - №3. - P. 3-16.

180. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population / R. A. de Boer, D. J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort [et al.] // *J. Intern. Med.* - 2012. - №272. - P. 55–64.

181. The importance of nomenclature for congenital cardiac disease: implications for research and evaluation / M. J. Strickland, T. J. Riehle-Colarusso, J. P. Jacobs [et al.] // *Cardiol. Young*. - 2008. - №18. - P. 92-100.

182. The New York University Pediatric Heart Failure Index: a new method of quantifying chronic heart failure severity in children / D. Connolly, M. Rutkowski, M. Auslender, M. Artman // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 138. — P. 644-648.

183. Thiene G. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease / G. Thiene, C. Frescura // *Cardiovasc Pathol.* - 2010. - № 19 (5). - P.

259-274.

184. Tissue Doppler imaging detects impaired biventricular performance shortly after congenital heart defects surgery / Liselotte M Klitsie., Mark G. Hazekamp, Arno A.W. Roest [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* - 2013. - № 34. - P. 630-638.

185. Tricuspid annular plane systolic excursion and right ventricular ejection fraction in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot, patients with atrial septal defect, and age-matched normal subjects / M. Koestenberger, B. Nagel, W. Ravekes [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* - 2011. - № 100 (1). - P. 67-75.

186. Trisomy 18 and Complex Congenital Heart Disease: Seeking the Threshold Benefit / Renee D. Boss, Kathryn W. Holmes, Janyne Althaus [et al.] // *Pediatrics.* - 2013. - № 132 (1). - P. 161-165.

187. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival / W. H. Tang, K. Shrestha, Z. Shao [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2011. - № 108. - P. 385-390.

188. Usefulness of tissue Doppler imaging for assessing left ventricular filling pressure in patients with stable severe systolic heart failure / B. Gellen, F. Canoui-Poitaine, P. F. Lesault [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2013. - № 112 (10). - P. 1619-1624.

189. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure / R. R. van Kimmenade, J. L. Januzzi Jr., P. T. Ellinor [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - № 48. - P. 1217-1224.

190. Vaidyanathan B. Is there role of carvedilol in the management of pediatric heart failure? A meta analysis and e-mail survey of expert opinion / B. Vaidyanathan // *Annals of pediatric cardiology.* – 2009. – Vol. 2. – P. 74-78.

191. Van Beynum I. M. The MTHFR 677C>T polymorphism and the risk of congenital heart defects: a literature review and meta-analysis / I. M. van Beynum, M. den Heijer, H. J. Blom // *QJM.* - 2007. - № 100 (12). - P. 743-753.

192. Van der Linde D. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide / van der Linde Denise, Elisabeth E. M. Konings, Maarten A. Slager // *JACC.* - 2011. - № 58. - P. 2241–2247.

193. Variants of Folate Metabolism Genes and the Risk of Conotruncal Cardiac Defects / Elizabeth Goldmuntz, Stacy Woyciechowski, Daniel Renstrom [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* - 2008. - № 1. - P. 126-132.

194. Vyas Himesh V. Myocardial tissue Doppler velocities in fetuses with hypoplastic left heart syndrome / Himesh V. Vyas // *Annals of Pediatrics Cardiology.* - 2011. - № 4. - P. 129-134.

195. Wahl A. Assessment of right ventricular systolic function: comparison between cardiac magnetic resonance derived ejection fraction and pulsed-wave tissue Doppler imaging of the tricuspid nnulus / A. Wahl, F. Praz, M. Schwerzmann // *Int J Cardiol.* - 2011. - № 151 (1). - P. 58-62.

196. Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States / C. S. Almond, R. R. Thiagarajan, G. E. Piercey [et al] // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 717-727.

197. Xie J. The protective effect of L-carnitine on ischemia reperfusion heart / J. Xie, Q. Zeng, L. Wang // *J. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* - 2006. - № 26 (2). - P. 188-191.

198. Yang X. S. Advances in diastolic heart failure / X. S. Yang, J. P. Sun // *World J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 58-63.

199. Zile M. R. Left ventricular end diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure / M. R. Zile, M. M. LeWinter // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — № 49(9). — P. 982-985.