

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

**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**

**АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2015**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Дудник Вероніка Михайлівна,**  
Вінницький національний медичний університет  
імені М.І. Пирогова МОЗ України,  
завідувач кафедри педіатрії № 2.

**Офіційні опоненти:**

- член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Аряєв Микола Леонідович,** Одеський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії №1, неонатології та біоетики;
- доктор медичних наук, професор **Хайтович Микола Валентинович,** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації.

Захист дисертації відбудеться 25 листопада 2015 року о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 року

**Вчений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради**  
**доктор медичних наук, професор**

**Н.І. Токарчук**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**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 ізоволюмічного 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 напрямок 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 питания» (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.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань нами було комплексно обстежено 184 дитини з ВВС після оперативної корекції віком від 1 місяця до 17 років та 40 практично здорових дітей в якості контрольної групи. Усі хворі діти були поділені на групи за гемодинамічною належністю ВВС: зі збагаченням малого кола кровообігу – 119 дітей; зі збідненням малого кола кровообігу – 35 дітей; зі збідненням системного кола кровообігу – 30 хворих; а також у залежності від тривалості післяопераційного катамнезу – до 5 років та більше 5 років. Верифікацію діагнозу ВВС та СН проводили згідно з наказом 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 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим з вродженими вадами серця» з урахуванням класифікації СН для пацієнтів дитячого віку Н.О. Белоконь (1987 р.).

Критерії включення в дослідження: діти з ВВС після оперативної корекції віком від 1 місяця до 17 років; діти з ВВС, у яких виконана повна реконструкція анатомічних дефектів; діти з ВВС із збагаченням малого кола кровообігу (МКК), що представлені дефектами міжпередсердної перетинки (ДМПП) і міжшлуночкової перетинки (ДМШП); діти з ВВС із збідненням МКК – тетрада Фалло (ТФ) та тетрадний тип подвійного відходження магістральних судин від правого шлуночка (ПВМС ПШ); діти з ВВС із збідненням системного кровообігу – коарктація аорти (КА) і вроджений стеноз аорти (СА); діти з післяопераційним стажем більше 1 місяця. У дослідження не ввійшли діти з іншими анатомічними варіантами ВВС та хворі, у яких неможлива радикальна корекція вади серця. Критерії виключення з дослідження: гострі та хронічні гнійно-запальні захворювання; патологія міокарда запального характеру, а саме: ревматичні й неревматичні кардити в анамнезі; патологія міокарда незапального характеру – первинні і вторинні кардіоміопатії; діти з ожирінням (індекс маси тіла > 97 перцентиля для певного віку і статі); виникнення рецидиву ВВС (відновлення внутрішньосерцевих шунтів, обструкції анастомозів, рестенозування шляхів відтоку, що є показом для повторних оперативних втручань); діти з ВВС, які на момент дослідження отримували препарати з позитивною інотропною дією та вживали лікарські засоби, які не передбачені наказом МОЗ України № 362 від 19.07. 2005 р.

У ході дослідження використані наступні методи: клініко-анамнестичні,

лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні), інструментальні (ЕКГ в 12 відведеннях, ЕХО-КГ з використанням режиму імпульсно-хвильової тканинної доплерографії).

Для визначення КФК-МВ використовували метод імуноінгібування М-субодиниць з наступним 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 кретинфосфокінази та контрольних сироваток з людською КФК-МВ, фірми «Human» (Німеччина). Визначення проводилося на апараті «Humalyzer 2000», фірми «Human» (Німеччина). Згідно з даною методикою норма КФК – МВ у сироватці крові складала до 24 Од/л.

Вміст галектину-3 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA; eBioscience, Bender MedSystems, Австрія) у відповідності до інструкції фірми-виробника. 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 була проведена електрокардіографія (ЕКГ) за стандартною методикою на апараті «Юкард-200». Запис ЕКГ проводиться в лежачому положенні хворого на спині у 12 відведеннях (I, II, III, aVR, aVL і aVF, V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>). ЕКГ реєструють при швидкості руху стрічки 50 мм. с<sup>-1</sup>.

Для оцінки функції міокарда проводилась ехокардіографія (ЕХО-КГ) на УЗ-сканері «Philips HDII XE» датчиком від 3,5 до 7 МГц. Під час проведення ЕХО-КГ дослідження дотримувалися правил, регламентованих 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) та з використанням тканинної доплерографії в імпульсно-хвильовому режимі (ТД).

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

Тканинну доплерографію з визначенням міокардіальних швидкостей у період систоли й діастоли проводили на рівні різних міокардіальних сегментів, а саме на рівні латеральних частин фіброзних кілець мітрального (МК) та трикуспідального (ТК) клапанів і базальної частини міжшлуночкової перетинки (МШП). Вимірювали пікові систолічні міокардіальні швидкості (S'), пікові швидкості в фазу ранньої (E') та пізньої (A') діастоли, співвідношення E'/A' й E'/E', час ізвольомічного розслаблення міокарда (IVRT). Оцінюючи результати співвідношення E'/A', класично виділяли три типи діастолічної дисфункції: тип I (уповільненого розслаблення) – E'/A' < 1; тип II (псевдонормалізації) – відношення E'/A' відповідає



нормальним показникам, але подовжується час IVRT; тип III (рестриктивний) – різке переважання піку E` над A` ( $E'/A' > 2$ ), укорочення часу IVRT.

У зв'язку з різними типами гемодинамічних порушень при ВВС постала доцільність диференційованого підходу до лікування міокардіальної дисфункції. Усім дітям для зменшення переднавантаження на міокард застосовували спіронолактон у стандартній віковій дозі (3 мг/кг/добу за 2 прийоми, перорально), а в якості регулятора внутрішньоклітинного обміну призначали препарат L-карнітину (50 мг/кг/добу за 2 прийоми, перорально) протягом одного місяця. З метою зменшення постнавантаження на міокард пацієнтам з вадами із збагаченням МКК та збідненням системного кровообігу призначали препарат каптоприл (0,6 мг/кг/добу за 3 прийоми, перорально), а при ВВС із збідненням МКК доцільним було застосування препарату пропранолол (1 мг/кг/добу за 4 прийоми, перорально) протягом місяця.

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 імені М.І. Пирогова МОЗ України. За величинами ексцесу й асиметрії визначали характер розподілу отриманих даних (пара- чи непараметричний), застосовували метод варіаційної статистики (M, SD, m, min – max). Для оцінки достовірності різниці між статистичними групами (незалежні вибірки) використовували для параметричних даних критерій Стьюдента (Student test), для непараметричних даних – U-критерій Мана-Уїтні (Mann-Whitney), а для даних, що представлені у відсотках – точний метод Фішера. Достовірними вважали значення  $p < 0,05$ . 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 %.

**Результати досліджень та їх обговорення.** На проспективному етапі обстежено 184 дитини з ВВС, яким була проведена радикальна корекція анатомічних дефектів. Середній вік обстежених становив  $9,54 \pm 0,36$  років. Серед них більше ніж втричі превалювали діти з ВВС із збагаченням МКК – 119 дітей ( $64,67 \pm 3,52$ ) % проти ВВС із збідненням МКК – 35 дітей ( $19,02 \pm 2,89$ ) % та збідненням системного кровообігу – 30 хворих ( $16,00 \pm 2,72$ ) %. Серед пацієнтів не було встановлено суттєвої гендерної відмінності (93 хлопчика ( $50,54 \pm 3,68$ ) % та 91 дівчинка ( $49,46 \pm 3,68$ ) %).

За отриманими нами даними, одним із основних ускладнень при ВВС після оперативної корекції був синдром СН, який діагностували у 164 (89,13 %) дітей. Встановлено, що у переважній більшості дітей – 138 ( $75,00 \pm 3,19$ ) % відзначалася СН I ступеня, а частота інших ступенів СН була в 5,31-6,90 разів меншою ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

За результатами аналізу даних ЕКГ виявлено високу частоту аритмій у дітей з ВВС після оперативної корекції – 140 ( $76,08 \pm 3,14$ ) %, причому частота синдрому порушення провідності перевищувала частоту порушень ритму в 1,94 разів ( $p < 0,01$ ). Аритмії частіше розвивалися при комбінованих вадах, що характеризувались важкими порушеннями гемодинаміки до оперативної корекції і поєднувались з гіпоксією. Так, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса при ВВС по типу Фалло зустрічалось в 1,43 рази частіше в порівнянні з вадами з гіперволемією МКК та в 4,16 рази більше ніж при вадах з групи із збідненням

системним кровообігом.

Таблиця 1

**Розподіл дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції в залежності від ступеню серцевої недостатності (M±m)**

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±3,19*	69	74,20±4,54*	69	75,82±4,49*
II A	26	14,13±2,56	14	15,05±3,71	12	13,19±3,55
0	20	10,87±2,29	10	10,75±3,21	10	10,99±3,28

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

Аналіз функціонального стану міокарда на основі ЕХО-КГ встановив, що показник ФВ лівого шлуночка (ЛШ) при різних типах ВВС дорівнював віковій нормі ( $64,90 \pm 0,42$ ) %, хоча вірогідно відрізнявся від аналогічного показника в групі здорових дітей ( $p < 0,01$ ). Навіть у дітей при СН II ступеня ФВ була в межах норми ( $62,62 \pm 1,18$ ) %, вірогідно не відрізняючись від середнього значення в групі дітей без СН ( $64,40 \pm 0,85$ ) %.

Зниження швидкісних показників поздовжньої скоротливості ЛШ відзначено 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. Найбільш виражене зниження систолічних швидкісних показників на рівні МК спостерігали при ВВС із збідненням системного кровообігу ( $6,51 \pm 0,23$ ) см/с, а на рівні базальної частини МШП при вадах по типу тетради Фалло ( $5,96 \pm 0,23$ ), вірогідно відрізняючись від показника здорових дітей в 1,5-1,3 рази відповідно ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники систолічної функції міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіографії у обстежених дітей (M±m)**

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
ФВ, %	$65,97 \pm 0,53^*$	$64,57 \pm 0,97^*$	$61,03 \pm 0,61^*$	$64,90 \pm 0,42^*$	$69,03 \pm 0,64$
$S'_{\text{МК}}$ , см/с	$8,02 \pm 0,10^*$	$8,21 \pm 0,27^*$	$6,51 \pm 0,23^{*;**}$	$7,81 \pm 0,10^*$	$9,85 \pm 0,28$
$S'_{\text{МШП}}$ , см/с	$6,82 \pm 0,07^*$	$5,96 \pm 0,23^*$	$6,13 \pm 0,10^*$	$6,54 \pm 0,07^*$	$7,93 \pm 0,13$

Примітки:

- \* -  $p < 0,01$  - різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;
- \*\* -  $p < 0,01$  - різниця вірогідна відносно показників дітей з іншими типами ВВС.

Зниження показників поздовжньої кінетики правого шлуночка (ПШ) виявлено у 133 (72,28±3,30) % хворих дітей, а саме спостерігали паралельне зниження  $S'_{\text{тк}}$  і TAPSE на 24,22 % і 30,84 %, відповідно, у порівнянні з групою здорових дітей. Аналіз зазначених показників в залежності 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 ( $p<0,01$ ), а  $S'_{\text{тк}}$  в 1,33 рази ( $p<0,01$ ) в порівнянні зі здоровими дітьми. У свою чергу, вади із збідненням МКК супроводжувалися зменшенням TAPSE в 1,67 рази ( $p<0,01$ ), а  $S'_{\text{тк}}$  в 1,59 рази ( $p<0,01$ ) порівняно з групою здорових дітей, вірогідно відрізняючись від показників при інших типах вад серця ( $p<0,01$ ) (табл. 3).

ЕХО-КГ показники поздовжньої кінетики обох шлуночків залежали від клінічних проявів СН, а саме: відзначено зниження систолічних міокардіальних швидкостей на рівні атріовентрикулярних клапанів та базальної частини МШП по мірі прогресування СН. Навіть при відсутності клінічних проявів СН у дітей з ВВС швидкість  $S'_{\text{тк}}$  була достовірно меншою за показник здорових дітей в 1,20 рази (10,71±0,45 см/с та 12,8±0,17 см/с, відповідно,  $p<0,01$ ).

Таблиця 3

**Показники систолічної функції міокарда правого шлуночка за даними ехокардіографії у обстежених дітей (M±m)**

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
TAPSE, см	1,42±0,02*	1,28±0,03*;**	1,91±0,05*	1,48±0,02*	2,14±0,03
$S'_{\text{тк}}$ , см/с	9,62±0,11*;**	8,04±0,19*;**	11,94±0,22	9,70±0,12*	12,80±0,17

Примітки:

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

У дітей з ВВС після оперативної корекції за даними 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;  $S'_{\text{тк}}<9,4$ : OR=3,560; 95 % CI 1,236-10,252).

У дітей з ВВС та післяопераційним стажем більше 5 років показники  $S'_{\text{МК}}$  (8,18±0,12 см/с) та  $S'_{\text{МШП}}$  (6,69±0,09 см/с) були достовірно вище за відповідні показники у дітей з ВВС та тривалістю післяопераційного періоду менше 5 років (7,44±0,15 см/с та 6,40±0,11 см/с) ( $p<0,05$ ). На відміну від ЛШ, середні значення швидкісних показників систолічної функції міокарда ПШ достовірно не відрізнялись у групах дітей з ВВС та різним терміном після оперативного лікування, проте стаж після операції більше 5 років достовірно підвищував шанси на зниження амплітуди TAPSE<1,4 см та  $S'_{\text{тк}}<9,4$  см/с (OR=1,299; 95 % CI 1,028-

2,318 та  $OR=1,548$ ; 95 % CI 1,065-2,768), що вказує на те, що ПШ не здатний тривало переносити перевантаження на фоні залишкової патології після корекції ВВС.

При дослідженні даних ЕКГ у якості факторів, що сприяють порушенню систолічної функції міокарда, встановлено, що номотопні порушення ритму частіше асоціювались із зниженою ФВ < 60 % ( $OR=2,644$ ; 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  $S'_{TK} < 9,4$  см/с:  $OR=3,611$ ; 95 % CI 1,882-6,928). Наявність гіпертрофії міокарда є прогностично несприятливим фактором щодо розвитку міокардіальної дисфункції, а саме гіпертрофія ЛШ збільшує шанси на зниження систолічних показників руху фіброзного кільця МК та ФВ (для  $S'_{МК} < 7,7$  см/с:  $OR=4,881$ ; 95 % CI 1,362-17,492; для  $S'_{МШП} < 6,5$  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  $S'_{TK} < 9,4$  см/с ( $OR=2,265$ ; 95 % CI 1,079-4,753).

Діастолічну дисфункцію ЛШ ми діагностували у 91 дитини ( $49,46 \pm 3,69$ ) % з ВВС після оперативної корекції, ПШ – у 79 ( $42,93 \pm 3,65$ ) % хворих. Типи діастолічної дисфункції залежали від тривалості післяопераційного катамнезу. Перший тип (уповільненого розслаблення) діастолічної дисфункції ЛШ достовірно превалював у 2,30 рази ( $p < 0,05$ ) в терміні після оперативної корекції до 5 років, у свою чергу частота III типу (рестриктивний) переконливо зростала в 3,90 рази у більш віддаленні строки після операції ( $p < 0,01$ ). З боку ПШ, незалежно від терміну після операції переважав I тип діастолічної дисфункції ( $p < 0,05$ ), що свідчило про незавершеність процесів гемодинамічної адаптації.

Про формування порушень діастоли свідчило наростання значення співвідношення  $E/E'$  як маркеру підвищення тиску наповнення шлуночків. Показник співвідношення  $E/E'$  залежав від гемодинамічного типу ВВС, а саме при оцінці його значення на рівні МК, найбільш виражене збільшення спостерігали при КА та СА, що відрізняло даний показник на 42,66 % від середніх значень у здорових дітей ( $p < 0,01$ ); а на рівні базальної частини МШП – при вадах із збідненням МКК, що вірогідно більше (на 29,66 %,  $p < 0,01$ ) від  $E/E'_{МШП}$  у дітей контрольної групи (рис.1).

Оцінка співвідношення діастолічних швидкостей на рівні ТК показала, що найбільш виражені ознаки недостатнього розслаблення міокарда ПШ виявлено при вадах серця по типу тетради Фалло, де значення  $E/E'_{TK}$  було вищим за показник здорових дітей на 38,54 %.

Загалом клінічне прогресування СН супроводжувалось достовірним наростанням значення  $E/E'$  на всіх міокардіальних сегментах. Так, співвідношення  $E/E'_{МК}$  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 ( $6,17 \pm 0,12$ ,  $p < 0,01$ ). Аналогічно змінювалось  $E/E'_{МШП}$  – на 22,6 % (при СН I ст.) та на 29 % (при СН II ст. відносно показників дітей контрольної групи ( $7,54 \pm 0,13$ ,  $p < 0,01$ ) (рис.2).

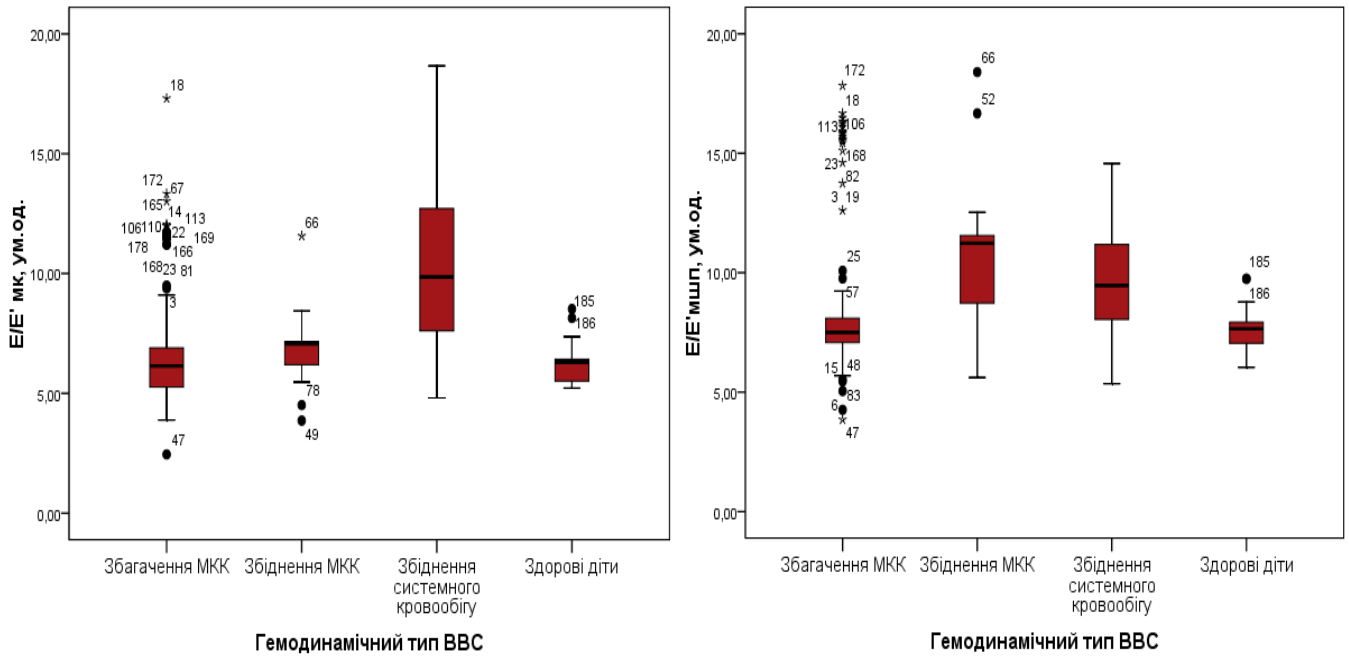


Рис.1 Показники співвідношення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночку ( $E/E'$ ) в залежності від гемодинамічного типу ВВС.

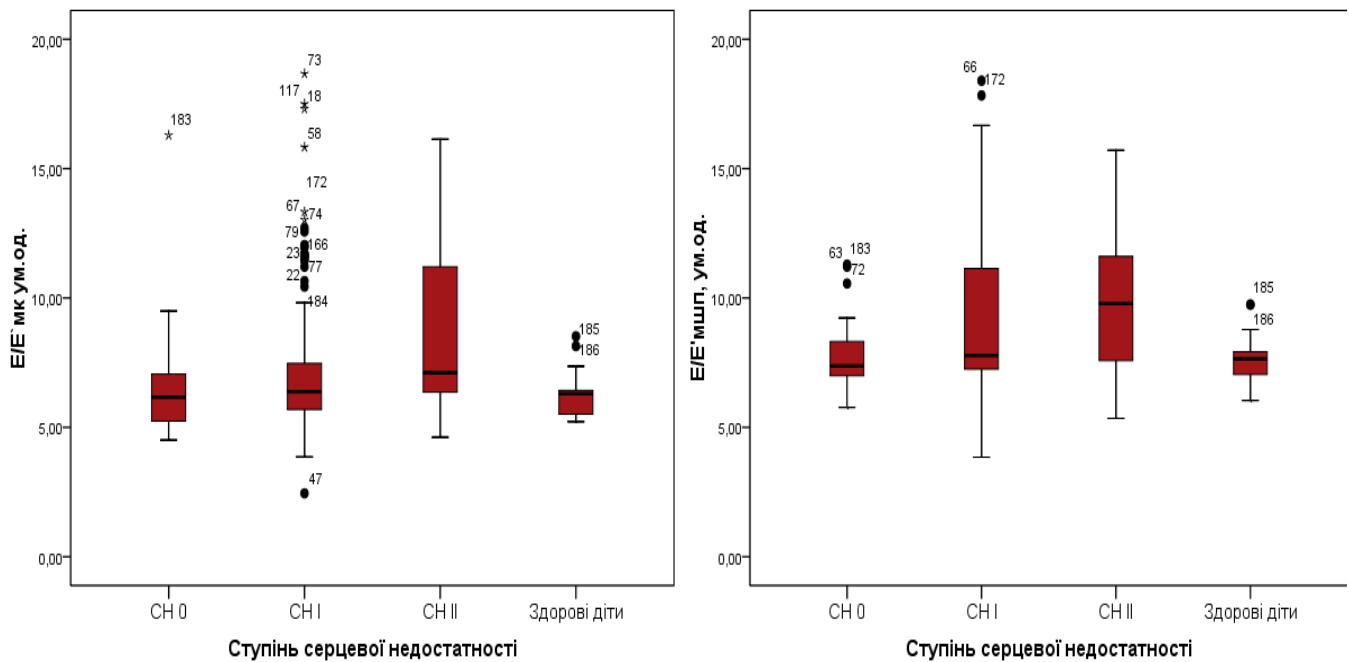


Рис. 2 Показники співвідношення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночку ( $E/E'$ ) в залежності від клінічних проявів серцевої недостатності.

Нами встановлено, що у дітей з ВВС, ще до клінічної маніфестації СН помічається достовірне підвищення співвідношення піків раннього діастолічного наповнення ПШ –  $E/E'_{\text{TK}}$  ( $5,81 \pm 0,30$  ум.од.), що на 20,14 % відрізняло його від показника здорових дітей ( $p < 0,01$ ). Слід відзначити, 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.

Вміст галектину-3 в сироватці крові у дітей з ВВС після оперативної корекції достовірно відрізнявся від його рівня у здорових дітей ((7,04±0,21) нг/мл проти (4,17±0,17) нг/мл,  $p < 0,01$ ) та був вірогідно вищим в 1,36-2,02 рази при всіх типах ВВС ( $p < 0,01$ ). У дітей з ВВС зростання вмісту КФК-МВ в сироватці крові на 17,60-18,30 % в порівнянні із здоровими дітьми відзначали тільки при наявності клінічних ознак СН. Що стосується галектину-3, то ще до клінічної маніфестації СН спостерігали достовірне підвищення його рівня на 36,72 % ( $p < 0,01$ ), що збільшувалося в міру прогресування СН, незалежно від гемодинамічного типу ВВС (табл.4).

Таблиця 4

**Вміст маркерів міокардіальної дисфункції в сироватці крові в залежності від ступеня серцевої недостатності у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції (M±m)**

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±0,43*	6,98±0,23*	7,66±0,26*;**	4,17±0,17
КФК-МВ, Од/л	21,26±1,12	22,98±0,30*	23,18±1,00*	18,93±0,79
АсТ, у/л	24,31±1,36	23,07±0,61	25,73±1,70	22,61±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.

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

При зіставленні рівнів галектину-3 та зміни інструментальних маркерів міокардіальної дисфункції встановлено, що шанси зниження систолічних показників  $S'_{\text{МК}} < 7,7$  см/с та  $\text{ФВ} < 60$  % збільшувалися 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  $\text{IVRT}_{\text{МК}} > 84$  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 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 у розвитку міокардіального фіброзу (OR=3,585; 95 % CI

1,133-11,347).

Для оцінки ефективності застосованої терапії були враховані як динаміка основних клінічних симптомів, так і відповідні зміни інструментальних показників, що відображали функціональний стан міокарда. Диференційований підхід до терапії міокардіальної дисфункції у дітей з ВВС, в залежності від гемодинамічного типу вади сприяв вірогідному зменшенню проявів задишки, загальної слабкості, серцебиття в 1,57-4,00 рази ( $p < 0,05$ ). При ВВС із збагаченням МКК спостерігали зростання швидкості  $S'_{\text{тк}}$  та амплітуди TAPSE на 18,23 % та 23,24 %, відповідно ( $p < 0,01$ ); при ВВС із збідненням МКК достовірно покращувалась ( $p < 0,01$ ) 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 %), окрім того при збідненні системного кровообігу достовірно збільшувалися міокардіальні швидкості  $S'_{\text{МШП}}$  та  $S'_{\text{МК}}$  на 23,98 % та 29,65 %, відповідно ( $p < 0,01$ ). При аналізі релаксаційних характеристик міокарда за співвідношенням  $E/E'$ , відзначено достовірне зменшення його значення на рівні атріовентрикулярних клапанів від 9 % до 35 %, незалежно від гемодинамічного типу ВВС ( $p < 0,01$ ). Що стосується  $E/E'$  на рівні базальної частини МШП, то достовірне його зниження стосувалось лише вад із збідненням системного кровообігу ( $p < 0,01$ ).

## 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 переважній 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 позовжньої 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 асоціювалися 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 достовірно 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 асоціювалися з терміном після хірургічної корекції ВВС більше 5 років (95 % CI 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 покращувалась 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 збільшувалися 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:  $\Phi\text{В} < 60\%$ ,  $S_{\text{МК}} < 7,7$  см/с,  $S_{\text{ТК}} < 9,4$  см/с та  $S_{\text{МШП}} < 6,55$  см/с, зниження амплітуди TAPSE  $< 1,4$  см;

- інструментальні показники діастолічної дисфункції міокарда, а саме  $E_{\text{МК}}/A_{\text{МК}} < 1$  ум.од.,  $E_{\text{ТК}}/A_{\text{ТК}} < 1$  ум.од., подовження часу  $\text{IVRT}_{\text{МК}} > 84$  мс,  $\text{IVRT}_{\text{ТК}} > 91$  мс,  $\text{IVRT}_{\text{МШП}} > 83$  мс та  $E/E_{\text{МК}} > 7,5$  ум.од.,  $E/E_{\text{ТК}} > 7,1$  ум.од.,  $E/E_{\text{МШП}} > 7,8$  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 РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку)*

2. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку)*

3. Дудник В.М. Диференційовані підходи до лікування серцевої недостатності у дітей із вродженими вадами серця в післяопераційному періоді / В.М. Дудник, О.О. Зборовська // Буковинський медичний вісник. - 2015. - Т. 19, № 2 (74). - С. 70-74. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку)*

4. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку)*

*висновків, підготовка публікації до друку)*

5. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку)*

6. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку)*

7. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка публікації до друку)*

8. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка публікації до друку)*

9. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка публікації до друку)*

10. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка публікації до друку)*

11. 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. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка публікації до друку)*

12. 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 2014р. : тези доп. – Київ, 2014. – Міжнародний

журнал педіатрії, акушерства і гінекології (Додаток). - Т. 6/№1. - С. 26–27. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка публікації до друку)

13. Дудник В.М. Біохімічні маркери ураження міокарда у дітей після оперативної корекції вроджених вад серця / В. М. Дудник, О.О. Зборовська // Лікарська справа. -2015. - № 1-2. – С. 127-129. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка публікації до друку)

## АНОТАЦІЯ

**Зборовської О.О. Патогенетичні механізми формування та фармакотерапія гемодинамічних розладів у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Вінниця, 2015.

Дисертаційна робота присвячена вивченню гемодинамічних розладів у дітей з вродженими вадами серця (ВВС) після оперативної корекції на підставі визначення у них характеру і структури міокардіальної дисфункції методом тканинної доплерографії й уточнення ролі галектину-3 в патогенетичних механізмах її формування. Доведено, що у (72,28-76,63) % дітей з ВВС мало місце зниження показників поздовжньої скоротливості лівого та правого шлуночків, відповідно. Показники тканинної доплерографії випереджали у часі інші показники порушень глобальної скоротливості міокарда, а саме: зменшення пікової систолічної міокардіальної швидкості  $S'_{\text{МК}}$  реєстрували в 7,05 разів частіше, ніж падіння ФВ. При оцінці контрактильної функції правого шлуночка спостерігалися паралельні зміни показників  $S'_{\text{ТК}}$  і TAPSE, а саме, їх зниження на 24,22 % і 30,84 %, відповідно, в порівнянні з групою здорових дітей. 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 у міру 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 квартилю ( $>7,73$  нг/мл), зростали шанси на зміни показників діастолічної функції міокарда обох шлуночків.

З урахуванням результатів дослідження запропоновано диференційований підхід до медикаментозної корекції міокардіальної дисфункції у дітей, в залежності від гемодинамічного типу вади. Відзначено позитивну клінічну динаміку, зростання швидкісних показників поздовжньої скоротливості міокарда по всіх міокардіальних сегментах та покращення релаксаційних характеристик лівого та правого шлуночків, які достовірно ( $p<0,01$ ) відрізнялися від аналогічних параметрів до моменту призначення лікування.

**Ключові слова:** вроджені вади серця, діти, міокардіальна дисфункція, лікування.

## АННОТАЦИЯ

**Зборовской О. А. Патогенетические механизмы формирования и фармакотерапия гемодинамических нарушений у детей с врожденными пороками сердца после оперативной коррекции. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия». – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Винница, 2015.

Диссертация посвящена изучению гемодинамических нарушений у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) после оперативной коррекции на основании определения у них характера и структуры миокардиальной дисфункции методом тканевой доплерографии и уточнения роли галектина-3 в патогенетических механизмах ее формирования. Целью работы было повышение эффективности диагностики и дифференцированного лечения разных типов гемодинамических нарушений у детей с врожденными пороками сердца после оперативной коррекции на основании уточнения патогенетических механизмов их развития путем определения инструментальных и биохимических маркеров миокардиальной дисфункции.

Обследовано 184 ребенка с врожденными пороками сердца (ВПС) после оперативной коррекции возрастом от 1 месяца до 17 лет и 40 практически здоровых детей в качестве контрольной группы. Все пациенты были разделены на группы в соответствии с гемодинамической принадлежностью ВПС: с обогащением малого круга кровообращения – 119 (64,67±3,52) % детей; с обеднением малого круга кровообращения – 35 (19,02±2,89) % пациентов; с обеднением системного круга кровообращения – 30 (16,00±2,72) % больных; а также в зависимости от длительности послеоперационного катамнеза – до 5 лет и больше 5 лет.

Согласно полученных нами данных, одним из основных осложнений при ВПС после оперативной коррекции был синдром сердечной недостаточности (СН), который диагностировали у 164 (89,13±3,14) % детей. Установлено, что у подавляющего большинства детей – 138 (75,00±3,19) % имела место СН I степени. Частота других степеней СН встречалась в 5,31-6,90 раз меньше и составляла (14,13±2,56) % для СН IIА, отсутствие клинических проявлений СН отмечали у (10,87±2,29) % больных ( $p<0,01$ ). По результатам анализа данных ЭКГ диагностировано высокую частоту аритмий у детей с ВПС после оперативной коррекции – 140 (76,08±3,14) %, при этом частота синдрома нарушения проводимости превышала частоту нарушений ритма в 1,94 раза ( $p<0,01$ ).

Доказано, что в (72,28-76,63) % детей с ВПС имело место снижение показателей продольной сократимости левого и правого желудочков, соответственно. Показатели тканевой доплерографии опережали во времени другие показатели нарушений глобальной сократимости миокарда, а именно уменьшение пиковой систолической миокардиальной скорости  $S'_{mk}$  регистрировали в 7,05 раз чаще, чем падение ФВ. При оценке сократительной функции правого желудочка наблюдались параллельные изменения показателей  $S'_{tk}$  и TAPSE, а именно, их снижение на 24,22% и 30,84%, соответственно, по сравнению с группой здоровых детей. Анализ содержания галектина-3 в сыворотке

крови обнаружил его достоверное повышение в 1,36-2,02 раза при всех гемодинамических типах ВВС, особенно заметное при обеднении системного кровообращения и по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Шансы на снижение систолических показателей  $S_{mk}$  и ФВ увеличивались в 1,30 и 4,20 раза при уровне галектина-3  $>6,21$  нг/мл, а при значениях, соответствующих верхнему квартилю ( $>7,73$  нг/мл) возрастали шансы на изменения показателей диастолической функции миокарда обоих желудочков.

С учетом результатов исследования предложен дифференцированный подход к медикаментозной коррекции миокардиальной дисфункции у детей, в зависимости от гемодинамического типа порока. Отмечена положительная клиническая динамика, рост скоростных показателей продольной сократимости миокарда по всем миокардиальным сегментам и улучшения релаксационных характеристик левого и правого желудочков, которые достоверно ( $p < 0,01$ ) отличались от аналогичных параметров до момента назначения лечения.

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, дети, миокардиальная дисфункция, лечение.

## ABSTRACT

**Zborovskaya O.O. Pathogenetic mechanisms of pharmacotherapy and hemodynamic disorders in children with congenital heart disease after surgical correction. - The manuscript.**

Dissertation for a Candidate Degree of Medicine, specialty 14.01.10 - "Pediatrics." – Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, 2015.

The dissertation is devoted to study hemodynamic disorders in children with congenital heart disease (CHD) after surgical correction based on the definition of their nature and structure of myocardial dysfunction by tissue doppler and determine the role of galektyne-3 in pathogenetic mechanisms of its formation. We proved that (72,28-76,63) % of children with the CHD has been a decline in the longitudinal contractility of the left and right ventricles, respectively. Tissue doppler indicators ahead of time other indicators of global myocardial disorders, namely the reduction of peak systolic myocardial velocity  $S_{mv}$  recorded in 7.05 times more than the fall of EF. In assessing of right ventricular contraction function observed parallel changes of  $S_{tv}$  and TAPSE, namely, a decrease in 24.22% and 30.84%, respectively, compared with a group of healthy children. Analysis of galektyne-3 level in the serum showed a significant increase in its 1,36-2,02 times for all types of hemodynamic CHD, especially when depletion and circulatory system as the progression of heart failure. The chances decrease indices of systolic ejection  $S_{mv}$  and increased in 1.30 and 4.20 times at galektyne-3 level  $> 6,21$  ng/ml, and at values that met the top quartile ( $>7,73$  ng/ml) increased chance of diastolic function changes of the myocardium of both ventricles.

Given the results of the study suggested a differentiated approach to drug correction of myocardial dysfunction in children, depending on the type of hemodynamic defects. Noted positive clinical dynamics, growth speed performance longitudinal myocardial contractility in all segments and improved myocardial relaxation characteristics of the left and right ventricles, which was significantly ( $p < 0.01$ ) differed

from similar parameters to the appointment of treatment.

**Keywords:** congenital heart disease, children, myocardial dysfunction, treatment.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

AcT	– аспартатамінотрансфераза
BBC	– вроджена вада серця
ДМПП	– дефект міжпередсердної перетинки
ДМШП	– дефект міжшлуночкової перетинки
ЕХО-КГ	– ехокардіографія
КА	– коарктація аорти
КФК-МВ	– міокардіальна фракція креатинфосфокінази
ЛШ	– лівий шлуночок
МК	– мітральний клапан
МКК	– мале коло кровообігу
МШП	– міжшлуночкова перетинка
ПВМС ПШ	– подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка
ПШ	– правий шлуночок
СА	– стеноз аорти
СН	– серцева недостатність
ТД	– тканинна доплерографія
ТК	– тристулковий клапан
ТФ	– тетрада Фалло
ФВ	– фракція викиду
А`	– пікова міокардіальна діастолічна швидкість у період систоли
передсердь	
Е`	– пікова міокардіальна швидкість у період ранньої діастоли
шлуночків	
IVRT	– час ізовольомічного розслаблення міокарда
С`	– пікова міокардіальна систолічна швидкість руху
TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)	– систолічна екскурсія площини трикуспідального клапана

---

Підписано до друку 19.10.2015 р. Замовл. №784.  
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

