

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАМЕНЩИК АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 616.12-007.61-06:616.126.52-007]-053.2-07

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ,
ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ФАКТОРІВ У
РЕМОДЕЛЮВАННІ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ДІТЕЙ З
ДВОСТУЛКОВИМ АОРТАЛЬНИМ КЛАПАНОМ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук

Запоріжжя –2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Іванько Олег Григорович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України **Овчаренко Леонід Сергійович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії;

доктор медичних наук, професор **Богмат Людмила Феодосіївна**, завідувачка відділом кардіоревматології ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»;

доктор медичних наук, професор **Гончарь Маргарита Олександрівна**, завідувачка кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Захист відбудеться «24» березня 2021 року о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України, (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «20» лютого 2021 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д.17.600.02
доктор медичних наук, професор

Н.С. Михайлівська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незважаючи на значні досягнення у діагностиці та хірургічній корекції вроджених вад серця (ВВС), в тому числі й в Україні, при впровадженні системи ранньої діагностики критичних вад серця у новонароджених, вони залишаються серйозною медичною та соціальною проблемою (Гончарь М.О. та співавт., 2019, Лук'янова І. С. та співавт., 2019). Вроджені вади серця (ВВС) є найбільш розповсюдженою аномалією розвитку та становлять 23,8% від усіх вроджених аномалій в Україні (Волосовець О.П., 2018). Останніми роками захворюваність на хвороби кровообігу серед дитячого населення України постійно збільшується (Овчаренко Л.С., та співавт., 2018). Спостерігається тенденція щодо розповсюженості та зростання кількості ВВС в Україні, що відзеркалює світові тренди. Структура ВВС та гендерні розбіжності суттєво не відрізняються у різних країнах, а віддалені наслідки стосуються ураження різних органів і систем, що створює також велике соціальне навантаження та потребує участі та координації зусиль багатьох спеціалістів охорони здоров'я (Triedman J., Newburger K., 2018). Захворюваність на клапанні хвороби серця (КХС), разом з тенденціями зростання загальної кількості ВВС, останніми роками також зазнає змін. Підкреслюється, що клапанні хвороби серця вражають 1-2 % осіб молодого віку (Gati S., Malhorta A., 2019).

Незважаючи на велику увагу медичної спільноти, конкретні патофізіологічні механізми розвитку цих захворювань, а особливо розвиток дегенеративних процесів на клапанах, діагностична роль відповідних біомаркерів до теперішнього часу не є до кінця з'ясованими, що робить актуальним проведення досліджень у цьому напрямку (Clemente A. et.al., 2020). Найбільш значущим серед КХС є аортальний стеноз, що виникає переважно за рахунок процесів дегенерації трьох- та двохстулкового аортального клапана, та вроджений аортальний стеноз, розвиток якого є результатом тривалих патологічних процесів, що перебігають у молодому віці (Burke C. et.al., 2020). Це визначає необхідність ранньої їх діагностики у дітей та підлітків при вроджених вадах, таких як двохстулковий аортальний клапан.

Також встановлено, що серцево-судинна система є однією з найбільш чутливих до екопатологічних впливів, насамперед, атмосферних забруднювачів (Гребняк Р.П., Федорченко Р.А., 2018). Слід також зазначити, що атмосферні забруднювачі здатні вибірково пошкоджувати ДНК, що створює прошарок населення, який є носієм поліморфних генів, здатних впливати на формування ВВС (Zhang B. et al., 2016; Ставицький О., 2016). Суттєву роль у формуванні ВВС відіграють й міграційні процеси серед

населення, що відбуваються під впливом економічних факторів та призводять до коливань популяційної гетерозиготності та створення негативних чинників гетерозису.

Разом з епігенетичними факторами атмосферного забруднення ці процеси збільшують тягар мутаційного навантаження та ризик виникнення вроджених аномалій розвитку, серед яких ВВС (Тимченко О. В., Линчак Т. М., Поканевич О. І., 2016). Встановлена асоціація між наявністю поліморфізмів *RS7240256*, *RS11665469*, *RS754505* гена *NFATC1* та септальними дефектами (Wang F. et al, 2016).

Дизрегуляторні метаболічні зміни, що відбуваються в міокарді при розвитку гіпертрофічних реакцій, пов'язаних з транскрипційною активністю *NFATC*, у тому числі у дітей з ДАК, впливають на біоелектричну активність серця. Існують дані щодо високої діагностичної значущості ЕКГ-індекса Соколова-Лайона (ІСЛ) при встановленні міокардіальної гіпертрофії (Su F.Y. et al., 2017).

Разом з цим адаптивні можливості серцево-судинної системи, толерантність до фізичного навантаження при її незапальних захворюваннях, зокрема ВВС у дітей, які ведуть малорухливий спосіб життя та зазнають обмежень фізичної активності суттєво порушується (Богмат. Л.Ф., 2019). В цих умовах має місце зниження пікового споживання кисню та вентиляційний поріг (Schaan C.W., Macedo A.C.P., Sbruzzi G., 2017).

Патологічні процеси в міокарді також відбуваються за участі клітин імунної відповіді. Встановлено, що зниження імунорегулюючих Т-клітин класів $CD4^+$, $CD25^+$, $Foxp3^+$, $CD127^+$ має місце при хронічній серцевій недостатності. На експериментальних моделях ішемічної кардіоміопатії продемонстровано, що селективне інгібування імунорегулюючих клітин призводить до фіброзу та гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, а в процесі подальшого прогресування патологічних змін у міокарді спостерігається поступова заміна імунних клітин, що володіють репаративними властивостями, на прозапальні та спостерігається підвищений синтез ендогенної РНК з активацією рецепторів Т й В-імунних клітин (Bansal S.S. et al., 2019).

Таким чином, проблема ДАК, як захворювання, окрім медичного має також важливе соціально-економічне значення, що формує певну сучасну науково-практичну проблему. У той же час залишається невирішеним питання епігенетичних чинників формування захворюваності дітей цієї вадою серця, впливу генетичних механізмів, регулюючих біомаркерів, механізмів імунної відповіді та розвитку ранніх патоморфологічних змін у міокарді та подальших серцевих ускладнень.

У цьому зв'язку, на підставі вивчення впливу епігенетичних факторів навколишнього середовища, міграційних процесів, спадкових факторів, змін параметрів гемодинаміки та патоморфології міокарда, ген-асоційованих біохімічних та імунологічних чинників необхідним є розробка методів ранньої діагностики та прогнозування порушень стану міокарда у цих хворих з метою створення підґрунтя їх медикаментозної корекції та відповідних профілактичних заходів, що визначає актуальність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з основними напрямками науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Особливості перебігу серцево-судинної патології у дітей - мешканців великого промислового міста», термін виконання 2011-2015 роки (№ державної реєстрації 0111U005862). Дисертант був відповідальним виконавцем даної теми, атакож є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових підходів до медичної допомоги підліткам та особам молодого віку з артеріальною гіпертензією в умовах вищого навчального закладу», термін виконання 2016-2019 роки (№ держреєстрації 0115U003874), де автор був її співвиконавцем.

Мета дослідження: підвищення ефективності прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у дітей з двостулковим аортальним клапаном на підставі вивчення епігенетичних, генетичних, біохімічних, імунологічних та гемодинамічних факторів його розвитку.

Завдання дослідження:

1. Встановити вплив показників демографічного руху населення щодо захворюваності на двостулковий аортальний клапан та інші вроджені вади серця у дітей.
2. Встановити зв'язки стану атмосферного забруднення із захворюваністю на вроджені вади серця у дітей Запорізької області.
3. Вивчити особливості родоводів, частотний розподіл поліморфних генотипів та експресивну активність генів сімейства *NFATC* (нуклеарного фактора активованих Т-клітин) у дітей з двостулковим аортальним клапаном в залежності від формування гіпертрофії лівого шлуночка.
4. Визначити особливості ремоделювання лівого шлуночка у дітей з двостулковим аортальним клапаном за допомогою доплерехокардіографічного дослідження та встановити генетичні предиктори його формування.
5. Визначити електрокардіографічні предиктори формування ремоделювання лівого шлуночка та стан толерантності до фізичного навантаження у дітей з двостулковим аортальним клапаном.

6. Дослідити прогностичне та діагностичне значення NFATC-залежного білка кальциневрину та кальцій-зв'язуючих білків S-100 у ремоделюванні міокарда лівого шлуночка у дітей з двостулковим аортальним клапаном.

7. З'ясувати патогенетичне та діагностичне значення показників імунної відповіді при формуванні патологічного стану аортального клапана та ремоделюванні лівого шлуночка у дітей з двостулковим аортальним клапаном.

Об'єкт дослідження: вроджена вада серця – двостулковий аортальний клапан у дітей.

Предмет дослідження: атмосферне забруднення, демографічний рух населення, захворюваність на ДАК, особливості родоводів дітей родичів-пробандів, доплерехокардіографічні показники морфо-функціонального стану лівого шлуночка, вміст міокардальної креатинфосфокінази, кальциневрину, сироваткового кальцію, білка S-100, інтерлейкіну-2, показники толерантності до фізичного навантаження, ЕКГ-індекси, експресія генів *NFATC1* та *NFATC4*, частота поліморфних варіантів генотипів *Rs11665469*, *Rs724256*, *Rs754505* гена *NFATC1* та *Rs2229309* гена *NFATC4*, вміст CD25⁺-інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів та CD95⁺ субпопуляції лімфоцитів.

Методи дослідження: загальноклінічні (для визначення основних клінічних проявів захворювання), генеалогічні (для дослідження спадковості, обтяжуючих факторів у родовах), молекулярно-генетичні (для генотипування мононуклетидних поліморфних варіантів та визначення рівнів експресії генів NFATC), імунологічні (для визначення вмісту ген-асоційованих імунних клітин), імуноферментні (для визначення сироваткових концентрацій біомаркерів сигнального шляху кальциневрину), доплерехокардіографічні (для дослідження морфо-функціональних змін міокарда), електрокардіографічні (для встановлення значень ЕКГ-індексів), медико-екологічні (для з'ясування ролі факторів атмосферного забруднення та міграційних процесів у формуванні захворюваності на клапанні вроджені вади серця та двостулковий аортальний клапан у дітей), функціональні (для встановлення рівня толерантності до фізичного навантаження), методи статистичної обробки результатів дослідження – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, множинна регресія, ROC-аналіз, логістична регресія, кластерний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Робота є вітчизняним дослідженням, у якому вперше представлено дані щодо впливу епігенетичних чинників атмосферного забруднення та міграційних процесів серед населення, генетичних поліморфізмів та асоційованих з ними біохімічних, імунологічних,

доплерехокардіографічних та ЕКГ-порушень, толерантності до фізичних навантажень на прогноз розвитку ремоделювання серця у дітей з двостулковим аортальним клапаном.

Уточнено патогенетичні ланки формування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка на підставі вивчення гемодинамічних, морфометричних параметрів міокарда пацієнтів дитячого віку при динамічному спостереженні, встановлення специфічних поліморфних генів та параметрів родоводу пробандів, визначення сироваткових концентрацій ген-асоційованих біохімічних та імунологічних маркерів, а також показників стрес-тестування, що характеризують толерантність до фізичних навантажень.

Вперше встановлено збільшення захворюваності на двостулковий аортальний клапан у дітей, що мешкають у екологічно несприятливому середовищі при забрудненні атмосферного повітря, зокрема неметановими леткими органічними сполуками. Визначено також вплив на частоту розвитку двостулкового аортального клапану зовнішньорегіональних міграційних процесів.

При аналізі родоводів дітей з двостулковим аортальним клапаном при медико-генетичному консультуванні вперше виявлена концентрація онкозахворювань у другому поколінні родичів пробандів. У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця вперше встановлено значне перевищення значень відносної нормалізованої експресії гена *NFATC1*, а також переважаючого генотипу *TT* поліморфізмом *Rs11665469* цього гена.

При аналізі особливостей доплерехокардіографічних параметрів у дітей з двостулковим аортальним клапаном уточнено зростання пікового градієнта тиску та швидкості кровотоку на аортальному клапані, помірної гіпертрофії лівого шлуночка порівняно зі здоровими дітьми. У динаміці однорічного спостереження за хворими з ДАК уточнено подальше зростання значення градієнта тиску на клапані, при відсутності збільшення ступеня гіпертрофії міокарда.

У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця встановлені кореляційні зв'язки ЕКГ-ознак гіпертрофії лівого шлуночка на підставі розрахунку індексів Соколова-Лайона, Корнельського вольтажного індексу, висоти зубця R у відведенні avL та гемодинамічних показників опору крові та визначені їх зв'язки з товщиною задньої стінки лівого шлуночка серця.

Вперше у частини дітей з двостулковим аортальним клапаном виявлено ізолювану гіпертрофію міокарда, яка не залежала від зазначених гемодинамічних порушень на аортальному клапані та була асоційована з високою експресією в них гена *NFATC1*. Вперше на підставі аналізу толерантності до фізичного навантаження за результатами проведення адаптованого степ-тесту PWC_{170} у дітей з ДАК встановлена знижена

толерантність до фізичних навантажень, що залежить від формування підвищеного пікового градієнта тиску на клапані. Вперше у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця визначено зниження сироваткових концентрацій кальціневрину та підвищення рівнів білка S100, інтерлейкіну-2 і міокардіальної креатинфосфокінази. Встановлені кореляційні зв'язки зазначених біомаркерів та сироваткових рівнів загального кальцію з товщиною задньої стінки лівого шлуночка.

Уточнено значення CD25⁺-інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів у хворих на ДАК дітей в патогенезі формування ущільнення стулок аортального клапана. Створена прогностична модель формування захворюваності і розвитку гіпертрофії міокарда у дітей з двостулковим аортальним клапаном та визначено прогностичне значення факторів, що впливають на несприятливий перебіг захворювання.

Практичне значення результатів дослідження. Впроваджено систему рекомендацій щодо спостереження за дітьми з двостулковим аортальним клапаном (Інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я: № 91-2017, Протокол №1 від 28.02.2017 «Спостереження за дітьми з двостулковим аортальним клапаном серця»). При медико-генетичному консультуванні дітей з ДАК запропоновані методи виявлення факторів генетичного ризику у родовах. Впроваджено в клінічну практику визначення сироваткових концентрацій кальціневрину та білка S100 у дітей з двостулковим аортальним клапаном з метою діагностики ранніх проявів ремоделювання лівого шлуночка.

Рекомендовано для застосування в клінічній практиці використання ЕКГ-індекса Соколова-Лайона у якості предикторного маркера гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у дітей з двостулковим аортальним клапаном. Впроваджено в медичну практику визначення толерантності до фізичного навантаження у дітей з ДАК за допомогою адаптованого степ-тесту PWC170.

Отримані результати впроваджено в практику у Полтавській обласній дитячій клінічній лікарні, у КЗ «ДМДКЛ №2 ДМР» м. Дніпро, у КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня ЗОР, у Луцькій міській дитячій поліклініці, Миколаївській обласній дитячій клінічній лікарні, у КНП «Черкаський обласний центр планування сім'ї та репродукції людини» Черкаської обласної Ради. Результати дисертаційної роботи впроваджено у педагогічний процес на кафедрі педіатрії-2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, (м. Київ), на кафедрі терапевтичних дисциплін та сімейної медицини Харківського національного медичного університету, кафедрі педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава), на кафедрі пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеним самостійним науковим дослідженням автора, який самостійно провів літературний і патентно-інформаційний пошук, сформулював мету та завдання дослідження, розробив основні теоретичні та практичні положення роботи.

Автор самостійно зібрав клінічний матеріал і провів його аналіз, брав безпосередню участь у лікуванні і спостереженні за пацієнтами. Результати дослідження співавторів в дисертації не наводяться. В публікаціях, що підготовлені в співавторстві, дисертант надав матеріал для дослідження, обґрунтував обстеження та підготував висновки, Самостійно опрацював клінічну частину дослідження. Науковий аналіз, статистична обробка даних, узагальнення результатів дослідження, обґрунтування висновків і практичних рекомендацій також виконані безпосередньо дисертантом. Здобувачем підготовлені до друку статті, написані всі розділи дисертації, визначено характер, обсяг і розподіл ілюстративного матеріалу.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження було оприлюднено на Всеукраїнській конференції «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики» (м. Київ, Україна, 2010 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Епігенетичні хвороби» (м. Харків, Україна, 2011 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми спадкової та мультифакторіальної патології» (м. Київ, Україна, 2012 р.), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання, м. Запоріжжя, Україна, 2014 р.), XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання, м. Дніпропетровськ, Україна, 2015 р.), XIX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання, м. Полтава, 2017 р.), XIII з'їзді педіатрів України (м. Київ, 2016 р.), IV з'їзді медичних генетиків України з міжнародною участю (м. Львів, Україна, 2008 р.), реєстровій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика і лікування генетичної патології» (м. Запоріжжя, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ), (м. Запоріжжя, Україна, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 55 річчю з дня заснування Національного центру охорони материнства й дитинства «Материнство и детство – достижения проблемы и перспективы», (м. Бишкек, Киргизька республіка, 2016 р.), спеціалізованому міжнародному Запорізькому екологічному форумі «Еко Форум (м. Запоріжжя, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно - біохімічних досліджень та

лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (м. Запоріжжя, 2019 р.), XX Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2019 р.).

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опублікована 31 робота, з якої 21 стаття: 19 – у фахових виданнях України, 8 – індексованих у наукометричних базах, 1 – в іноземному журналі, 10 – тез. Отримано інформаційних листів – 1.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація побудована за класичним типом та викладена на 319 сторінках друкованого тексту. Основний зміст роботи – 260 сторінок та складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 333 найменування, з них 54 – кирилицею, 279 – латиницею, додатків. Роботу ілюстровано 39 рисунками, документовано 61 таблицями та 17 формулами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було проведено на базі КУ «Обласна клінічна дитяча лікарня ЗОР» (головний лікар Ю.В. Борзенко). На підставі зареєстрованого 1821 випадку вроджених вад серця (ВВС), у дітей Запорізької області встановлено частоту двостулкового аортального клапана (ДАК). Для визначення впливу факторів демографічного руху населення та атмосферного забруднення за даними кореляційно-регресійного аналізу встановлено внески цих показників у захворюваність на ДАК у дітей регіону.

Обстежено 273 дитини, які були розподілені на 3 групи. Першу (основну групу) дослідження склали 112 дітей діти, що мали двостулковий аортальний клапан серця (ДАК), у тому числі у 20 пацієнтів з ДАК, яким було проведено динамічне доплерехокардіографічне дослідження з однорічним інтервалом. До другої групи увійшли 74 дитини, у яких доплерехокардіографічним методом були встановлені септальні вроджені вади серця (ВВС), дефект міжпередсердної перегородки у 46 дітей та дефект міжшлуночкової перегородки у 28 пацієнтів. Всі пацієнти знаходились у стадії компенсації зазначених ВВС та не мали ознак серцевої недостатності. Контрольну (третю) групу склали 87 умовно здорових дітей, у яких при проведенні доплерехокардіографічного дослідження не було встановлено будь-яких анатомічних дефектів серця. У всіх досліджуваних групах дещо переважали хлопчики (84 дитини (75%) у групі ДАК, 45 дітей (61 %) у групі ВВС та 49 (56%) у групі контролю).

Критеріями включення до основної групи дослідження були вік хворих від 9 до 15 років, встановлений діагноз двостулкового аортального клапана, інформована згода дітей та їх батьків на проведення дослідження. Критеріями виключення були: діти молодше 9 та старше за 15 років, наявність клінічних ознак серцевої недостатності, вроджених вад розвитку з боку інших органів і систем, встановлених хромосомних аномалій, хронічних захворювань в стадії декомпенсації, гострих інфекційних захворювань.

Дизайн дослідження погоджено з комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

З метою встановлення основних морфо-функціональних змін міокарда у дітей з ДАК проводилася еходоплеркардіографія за допомогою сканера "Хario 100" (Toshiba, Японія) датчиком 2,5 МГц з визначенням стандартних параметрів, а також розрахунку маси міокарда лівого шлуночка за формулою Devereux R.V. $(1,04[\text{КДР}+\text{МШП}+\text{ЗСЛШ}]^3 - \text{КДР}^3) - 13,6$, де КДР- кінцевий діастолічний розмір, МШП – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу (мм), ЗЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка (мм) та індексу маси міокарда (ІММЛШ) за формулою P. Gosse $M/H^{2,7}$, де М – маса міокарда лівого шлуночка (г), Н – довжина тіла (м).

Відносна товщина стінки лівого шлуночка (ВТС) визначалася за методом Ganau $2 * \text{ЗСЛШ} / \text{КДР}$, де ЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка, КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (мм).

Тип геометрії лівого шлуночка визначався за методом P. Verdecchia в залежності від змін ВТС та індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Візуалізація аортального клапану проводилася при двомірній ехокардіографії у парастернальному та трансторакальному положенні через основу серця, двостулковий клапан діагностувався при наявності характерної форми клапана у систолі з визначенням ступеня регургітації на клапані. Морфологічні зміни стулок клапану визначались при наявності їх потовщення при проведенні дослідження.

З метою встановлення значень ЕКГ-індексів для діагностики міокардальної гіпертрофії проводилося електрокардіографічне дослідження на синхронному 12 канальному електрокардіографі. Кардіографічний індекс Соколова–Лайона (ІСЛ) розраховувався як сума біоелектричних потенціалів зубців S1 й максимального зубця R5 або R6 (mV) у грудних відведеннях. Корнельський вольтажний індекс (КВІ) розраховувався як сума біоелектричних потенціалів зубця R у відведенні avL (RavL) та зубця S у відведенні V3. Тривалість електричної систоли шлуночків (ТС) розраховувалася як довжина інтервалу Q-T у секундах.

Визначення толерантності до фізичного навантаження проводили за допомогою тесту PWC₁₇₀. Використовувалась модифікація тесту,

адаптованого згідно з методикою проведення для дітей з ураженнями серцево-судинної системи, яка полягала у визначенні частоти підйому на сходинку без використання метроному для запобігання виникненню у хворих пікових навантажень. При цьому пацієнти виконували два послідовних навантаження тривалістю по 1 хв., висота сходинки становила 0,22 м, а рівномірність темпу підйому контролювалася дослідником.

Для розрахунку PWC_{170} використовували формулу: $PWC_{170} = W (170 - ЧСС_0) / ЧСС_p - ЧСС_0$, де W – потужність проби після другого навантаження; $ЧСС_0$ – частота серцевих скорочень у спокої за хвилину, $ЧСС_p$ – частота серцевих скорочень після другого навантаження за хвилину. Потужність навантаження визначали за формулою: $W = M * H * K * n$, де M – маса тіла; $H = 0,22$ – висота сходинки (м); n – кількість підйомів під час другого навантаження за хвилину; K – коефіцієнт, залежний від статі та віку. Результат тесту оцінювали за відношенням PWC_{170} до маси дитини ($PWC_{170}/кг$). Значення цього відношення вище 15 розцінювалось як задовільної тренуваності, відношення від 15 до 20 відповідало помірній тренуваності, від 21 до 25 – добрій, від 26 до 30 – високій. Тест проводився в умовах стаціонару.

З метою визначення асоційованих з наявними морфофункціональними порушеннями міокарда біомаркерів були вивчені сироваткові концентрації міокардіальної креатинфосфокінази (Од/л) імунологічним методом за допомогою NAC активатору на фотометрі “Cobas” (Roche-Diagnostics), у діагностичній лабораторії «БРайт-Біо» (ТОВ «БРайт и К», Свідоцтво про атестацію № М53-15 від 11.12.2015 р., чинне до 11.12.2019. Ліцензія АВ № 526132 від 04.02.2010). Сироваткові концентрації інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), (пг/мл) визначалися імуноферментним методом ELISA за допомогою комерційних тест-систем компанії eVoiscience (США) на імуноферментному аналізаторі SIRIO S (Італія). Сироваткові рівні кальциневрину (нг/мл) визначалися за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-системи “Cloud-Clone Corp.” (США). Рівні протеїнів S100 (нг/л) були визначені імуноферментним методом за допомогою тест-системи “Fujirebio Diagnostics” (Швеція) на імуноферментному аналізаторі SIRIO S (Італія). Дослідження сироваткових рівнів кальциневрину, ІЛ-2 та протеїнів S100 проводились у відділі молекулярної фармакології і функціональної біохімії Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (свідоцтво про технічну компетентність №033/18 чинне до 25.12.23 р.).

Сироваткові концентрації загального кальцію визначалися за допомогою діагностичного набору Liquick Cor-Calcium (Польща) на аналізаторі електролітів “Easy Lite”, Medica Corporation (США) у клініко-діагностичній

лабораторії комунальної установи «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради (Свідоцтво про атестацію № 003942 від 26.12.2014р., чинне до 25.12.2019).

З метою визначення основних факторів генеалогічної обтяженості проводилося медико-генетичне консультування родин дітей досліджуваних груп за допомогою складання родоводів пробандів, а також анкетування родин з метою встановлення рівня освіти, соціального стану, наявності професійних шкідливостей та шкідливих звичок батьків дітей, хронічних захворювань до та після народження дитини згідно форми 149/0 (реєстраційна генетична карта), затвердженої наказом МОЗ України № 290 від 13.12.1999 р.

У родовах у 3 поколіннях визначався вік родичів пробандів, вік смерті та її причини у родичів, наявність гострих серцево-судинних подій, вроджених вад серця та онкозахворювань. Визначалися частоти цих подій у родовах відносно кожного покоління та родоводу в цілому. При наявності спадкових хвороб та спадкових ознак визначався тип їх успадкування.

З метою визначення рівнів експресії генів *NFATC1* та *NFATC4* у клітинах крові у зазначених 3 групах пацієнтів проводилось виділення тотальної РНК з використанням набору «РНК-екстран». Для проведення зворотної транскрипції і отримання кДНК використовували набір ОТ-1 фірми «Синтол». Для визначення рівня експресії досліджуваних генів використовували ампліфікатор CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) і набір реактивів Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, США). Статистичний аналіз даних ПЛР проводили за допомогою програмного забезпечення CFX Manager™ (Bio-Rad, США).

З метою генотипування поліморфізмів генів *RS11665469*, *RS724256*, *RS754505* гена *NFATC1* та *RS2229309* гена *NFATC4* були використані зразки тотальної ДНК, яку виділяли із цільної крові відповідно до інструкції виробника за допомогою комплекту реагентів «ДНК-експресс-кровь-плюс». Дослідження проведено у відділі молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Для розрахунку очікуваної гетерозиготності (H_e) використовували формулу $H_e = 1/\sum x_i^2$, де x_i – частота i -го генотипу. Спостережувану гетерозиготність (H_o) розраховували шляхом поділу числа гетерозигот на загальне число спостережень. Відносне відхилення очікуваної гетерозиготності від спостережної розраховували за формулою $H = (H_o - H_e)/H_e * 100$.

З метою визначення основних показників вродженого та набутого імунітету проводилось імунологічне дослідження на базі міської лабораторії клінічної імунології дитячої лікарні №1 м. Запоріжжя (свідоцтво про атестацію № 004313 від 21.08.2015р., чинне до 25.08.2020).

Статистичний аналіз проводився із застосуванням ліцензійного пакета програм Statistica 13.0 (StatSoftInc. № JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу оцінювалась за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані представлено у формі $M \pm m$, де M - вибіркове середнє, похибне середнє у разі нормального закону розподілу та у формі $Me (Q25; Q75)$ у разі відхилення розподілу ознаки від нормального. Для оцінки достовірності розбіжностей між групами, що підлягали нормальному розподілу, використовували t -критерій Стьюдента. У разі наявності відхилення розподілу від нормального для оцінки достовірності розбіжностей між групами використовували непараметричний критерій Фішера та критерій Манна-Уїтні для невеликих вибірок.

Варіабельність у рядах даних визначалась за допомогою квартильного оцінювання. Для встановлення взаємозв'язків між показниками проводили визначення коефіцієнтів кореляцій за Спірменом. При наявності значущих кореляцій між досліджуваними параметрами, для визначення найбільших їх внесків у формування морфологічних змін міокарда та гемодинамічних порушень у досліджуваних груп дітей використовувався метод множинної регресії. Розподіл генотипів досліджуваних поліморфних локусів генів *NFATC1* та *NFATC4* перевіряли на відповідність тесту Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 та відношення шансів (odds ratio, OR).

Для визначення прогностичних значень показників використовували аналіз кривих операційних характеристик або ROC-аналіз. Для встановлення прогностичної важливості значущих факторів та визначення їх багаторівневої класифікації, у тому числі й категорійних змінних, використовували багатокомпонентний логістичний регресійний та кластерний аналізи.

Результати дослідження та їх обговорення. Робота передбачала вивчення розповсюдженості вроджених вад серця (ВВС) на підставі наявності 1821 зареєстрованого випадку у дітей Запорізької області, серед яких 129 (7,08%) складав двостулковий аортальний клапан (ДАК). При цьому було встановлено переважання ВВС у мешканців міст порівняно з сільським районами (1,10/1000 населення проти 0,05/1000; $p < 0,05$).

Водночас, вивчено демографічний рух населення та його вплив на розповсюдженість ДАК у дітей Запорізької області. Встановлено переважання числа вибулих осіб над прибулими при зовнішньорегіональній міграції у мешканців міст регіону (5,28/1000 населення проти 3,55/1000, $p < 0,05$) у

порівнянні з тими, що мешкають в сільській місцевості (відповідно, 4,95/1000 проти 2,97/1000, $p < 0,05$) при наявності кореляційних зв'язків між загальною кількістю прибулих та вибулих осіб при зовнішньорегіональній міграції із захворюваністю на ДАК ($R = +0,52$; $p < 0,05$ та $R = +0,37$; $p < 0,05$ відповідно). За результатами проведеного кореляційно-регресійного аналізу був визначений найвагомим внеском у рівень показника розповсюдженості ДАК у дітей Запорізької області був коефіцієнт числа вибулих осіб при зовнішньорегіональній міграції ($b = 2,55$; $p < 0,01$).

У подальшому був вивчений стан атмосферного забруднення Запорізької області, як одного з найважливіших епігенетичних факторів, що можуть впливати на виникнення вроджених вад розвитку. При вивченні впливу компонентів атмосферного забруднення у річному вимірі (тон на рік) на розповсюдженість ДАК у дітей Запорізької області були встановлені кореляційні зв'язки між забрудненням повітря монооксидом вуглецю ($R = +0,57$; $p < 0,05$), неметановими леткими органічними сполуками (нмлос) – ($R = +0,62$; $p < 0,05$), діоксидом азоту ($R = +0,52$; $p < 0,05$), азотом та його сполуками ($R = +0,61$; $p < 0,05$) та суспендованими твердими частками (стч) – ($R = +0,39$; $p < 0,05$), а за даними регресійного аналізу найсуттєвіший внесок у рівень захворюваності серед усіх забруднювачів мали нмлос ($b = 0,72$; $p < 0,01$).

За даними ROC-аналізу було отримано предикативне значення річних викидів нмлос, що перевищує 0,52 кг на душу населення на рік ($AUC = 0,79$; $DI = 0,587-0,997$; чутливість 71%, специфічність 75%). Базуючись на отриманих даних до двофакторної логістичної регресійної прогностичної математичної моделі, що дозволяє передбачати захворюваність на клапанні вроджені вади серця, були включені річні викиди нмлос та кількість вибулих при зовнішньорегіональній міграції осіб у річному вимірі ($\chi^2 = 10,49$; $df = 2$, $p < 0,01$); $z = 4,18 - 1,73 * x + 1,07 * y$, де z – лінійна комбінація предикторів розвитку захворюваності на клапанні ВВС, x – відносне число вибулих при зовнішньорегіональній міграції осіб на рік (%) та y – викиди нмлос на душу населення на рік (кг). Чутливість моделі 71 %, специфічність 93%.

Під час медико-генетичного консультування при аналізі родоводів пробандів-дітей, хворих на ДАК, виявлено накопичення частоти онкозахворювань з їх концентрацією у II поколінні родичів пробандів у пацієнтів з ДАК порівняно з контрольною групою (55,0 % проти 39,2%; $p < 0,05$). У цих дітей при проведенні генотипування одонуклеотидних поліморфізмів *rs7240256*, *rs11665469*, *rs754505* гену *NFATC1* були виявлені суттєві відмінності частоти генотипу *TT rs11665469* (таблиця 1).

Таблиця 1 – Розподіл генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* у дітей з ДАК, при інших вроджених вадах серця та у групі контролю

Показники	Генотипи		
	ДАК (n=39)	ВВС (n=40)	Контроль (n=51)
Генотип <i>CT</i>	9 (23,07%)	13 (32,50%)	28 (54,90%)
Генотип <i>TT</i>	7 (17,95%)*	3 (7,50%) #	1 (1,96%)
Генотип <i>CC</i>	23 (58,90%)	24 (60,00%)	22 (43,58%)

Примітка 1. * – $p < 0,05$ між групою ДАК та контролем.
Примітка 2. # – $p < 0,05$ між групою ВВС і ДАК.

При цьому спостерігалось найбільше відхилення від очікуваної гетерозиготності, яке склало 0,59 порівняно з групою інших ВВС та групою контролю (0,35, $p < 0,05$ та 0,06, $p < 0,05$ відповідно). При дослідженні експресивної активності генів *NFATC1* та *NFATC4* при ДАК відносна нормалізована експресія генів *NFATC1* та *NFATC4* у дітей з ДАК для гену *NFATC1* у 70,88 разів перевищувала таку у групі контролю, де експресія цих генів була прийнята за 1, у той час експресія гену *NFATC4* перевищувала контрольну у 10,16 разів.

З урахуванням більшої частоти гомозиготного генотипу *TT* у поліморфізмі *RS11665469* гену *NFATC1* (17,95% проти 1,96% у групі контролю; $p < 0,05$) у дітей з ДАК та підвищену у порівнянні з групою інших ВВС його відносну нормалізовану експресію, з метою встановлення впливу цих параметрів на розвиток гіпертрофічних процесів у міокарді до ROC-аналізу були включені значення товщини задньої стінки лівого шлуночка ЗСЛШ, діаметру кореня аорти та емпірично позитивно класифікованої змінної відносної нормалізованої експресії гену, що перевищує 40 умовних одиниць. Ці дані наведені на рисунку 1.

Таким чином було отримано предикативне значення ЗСЛШ, що перевищує 9 мм (AUC=0,74; ДІ = 0,506-0,980; чутливість 67%, специфічність 75%) та діаметру кореня аорти, що перевищує 24мм (AUC=0,81; ДІ = 0,588-0,996; чутливість 83%, специфічність 84%). Враховуючи ці дані до прогностичної математичної моделі розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця у дітей з ДАК та розширення у них аорти були включені показники, отримані за результатами аналізу, що здатні сприяти проявам перебудови серця.

В результаті логістична регресійна модель ставала значущою при включенні в неї таких показників, як значення відносної нормалізованої

експресії, частоти онкозахворювань у родичів пробандів II покоління (ОЗП), а також дихотомічно розподіленої відносно значення 9 мм змінної товщини ЗСЛШ ($\chi^2 = 7,96$; $df=2$; $p=0,02$). Рівняння логістичної регресії має вигляд $z=-0,08+0,02*x-0,26*y$, де z – лінійна комбінація предикторів збільшення товщини ЗСЛШ (> 9 мм), x – ВНЕ (ум.од) та y – ОЗП (%). Чутливість моделі 77 %, специфічність 56%.

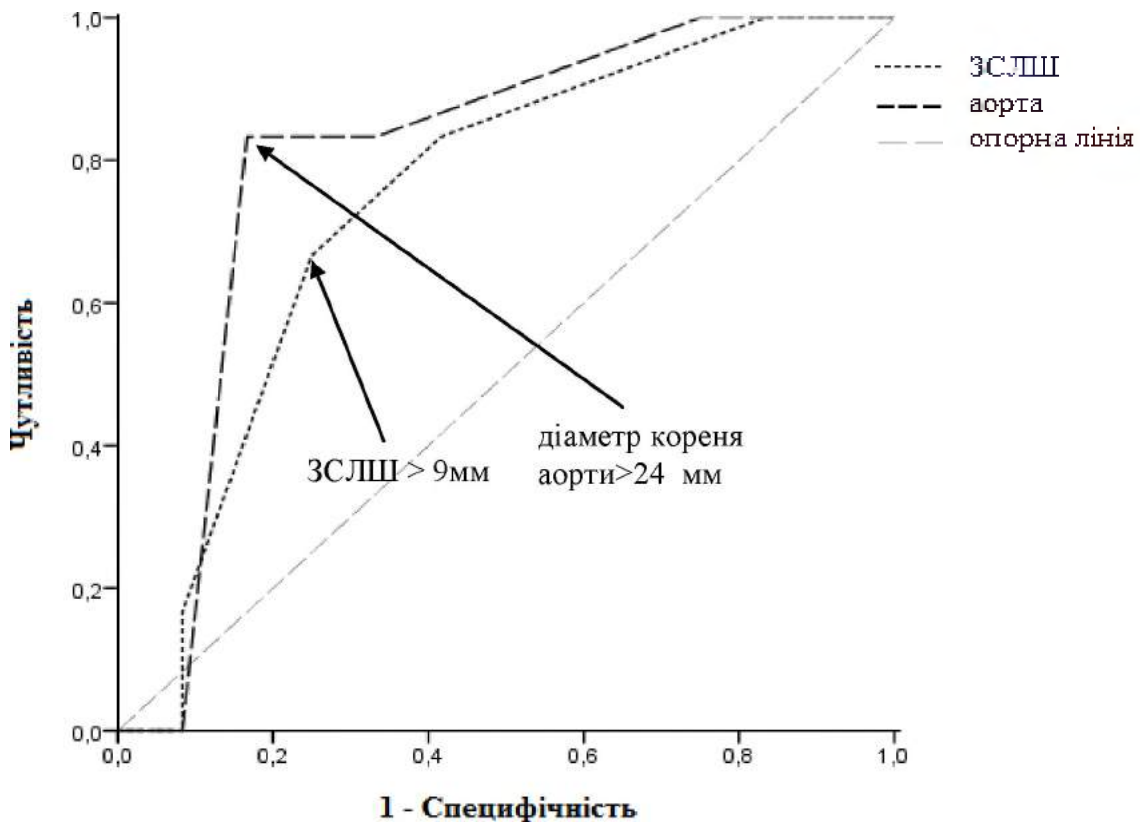


Рисунок 1 – ROC-крива оптимальних точок розподілу показників діаметра кореня аорти та товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) щодо відносної нормалізованої експресії гена *NFATC1* у дітей з ДАК

При проведенні доплерехокардіографічного дослідження у дітей з ДАК із середнім віком $10,83 \pm 0,66$ років у порівнянні з групою контролю було встановлене збільшення пікової швидкості кровотоку на аортальному клапані (1,66 (0,82; 1,99) м/с проти 0,86 (0,81; 1,16) м/с відповідно; $p_u < 0,05$) та пікового градієнту тиску (7,79 (2,98; 15,09) мм.рт.ст та 2,94 (2,42; 3,72) мм рт.ст. відповідно; $p_u < 0,05$), збільшення маси міокарда лівого шлуночка 151,58 (57,74; 194,4) г та 57,74 (31,3 ; 92,90) г, $p_u < 0,05$) і індексу маси міокарда лівого шлуночка (31,57 (16,43; 54,30) г/м^{2,7} та 21,50 (14,24; 29,10) г/м^{2,7} відповідно; $p_u < 0,05$). При цьому у 61,7 % хворих з ДАК мала місце концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

При повторному ультразвуковому дослідженні серця, виконаному за 1 рік проведення спостереження було встановлено збільшення градієнта тиску на аортальному клапані у хворих на ДАК дітей, що складало 49,5% (15,10. \pm 3,29 мм рт. ст. проти 7,47 \pm 1,48 мм рт. ст. при первинному зверненні; $p < 0,05$).

При проведенні електрокардіографічного дослідження з використанням ЕКГ-індексів (Соколова-Лайона, ІСЛ), Корнельського вольтажного індексу (КВІ), а також тривалості систоли та висоти зубці R у відведенні avL, у дітей з ДАК індекс Соколова-Лайона порівняно із контрольною групою був достовірно вищим (30,86 \pm 2,17 mV та 23,28 \pm 1,43 mV відповідно; $p < 0,05$). Достовірно вищою була також й висота зубця R у відведенні avL (6,36 \pm 1,01 mV та 3,00 \pm 0,45 mV відповідно; $p < 0,05$) та тривалість систоли (0,41 \pm 0,005 сек. та 0,35 \pm 0,01 сек, відповідно; $p < 0,05$). У той же час, достовірних розбіжностей між значеннями Корнельського вольтажного індексу встановлено не було (17,43 \pm 1,92 mV та 12,21 \pm 1,66 mV відповідно, $p > 0,05$). За даним кореляційно-регресійного аналізу найвагоміший внесок у зміни параметрів індексу Соколова-Лайона (ІСЛ) у дітей з групи ДАК мала товщина ЗСЛШ ($b = 4,18$; $p < 0,05$; коефіцієнт еластичності = 1,11). За даними проведеного ROC-аналізу з включенням емпірично дихотомічно розподіленого значення ІСЛ, що перевищувало 30 mV, та товщини ЗСЛШ й МШП у якості тестових змінних найбільш оптимальним предикативним значенням виявлялася товщина ЗСЛШ, що перевищувала 8,75 мм (чутливість 75%, специфічність 60%, AUC = 0,88, 95% ДІ = 0,702 - 0,998) та МШП > 8,5 мм (чутливість 60 %, специфічність 83%; AUC = 0,79, 95% ДІ = 0,538-0,981). Отримані дані, у свою чергу, дозволили включити зазначені показники у математичну модель при проведенні логістичного регресійного аналізу. Модель ставала значущою при включенні в неї таких показників, як значення товщини ЗСЛШ та МШП, а також емпірично дихотомічно розподілену відносно значення 30 mV змінну ІСЛ ($\chi^2 = 11,75$; $df = 2$; $p = 0,03$). Рівняння логістичної регресії мало вигляд $z = 10,92 - 36,74 * x + 35,57 * y$, де z – лінійна комбінація предикторів збільшення ІСЛ (> 30 mV), x – товщина ЗСЛШ (мм) та y – товщина МШП (мм). Чутливість моделі становила 80 %, а специфічність 90%.

При визначенні толерантності до фізичного навантаження у дітей з двостулковим аортальним клапаном за даними степ-тесту PWC₁₇₀/кг відзначались низькі показники, що відповідали низькій толерантності до фізичних навантажень, у порівнянні з групою контролю (10,14 \pm 0,84 Вт/кг та 14,88 \pm 0,87 Вт/кг відповідно; $p < 0,05$), та були негативно асоційовані з піковим градієнтом тиску на аортальному клапані (бета = -2,12; $p < 0,01$).

В результаті визначення сироваткових концентрацій кальциневрину (Cn) у дітей з двостулковим аортальним клапаном було встановлено достовірне їх

зменшення порівняно з групою контролю (0,146 (0,127; 0,176) нг/мл та 0,175 (0,157; 0,221) нг/мл відповідно; $p_u < 0,05$).

При визначенні сироваткових концентрацій білка S100 у дітей з групи ДАК було виявлено достовірне збільшення рівнів S100 порівняно з дітьми групи контролю ($183,63 \pm 11,97$ нг/л та $143,40 \pm 10,47$ нг/л; $p < 0,05$).

При визначенні сироваткових концентрацій загального кальцію його рівень у дітей з двостулковим аортальним клапаном був нижчим порівняно із контролем, хоча й залишався в межах референтних значень (2,32 (1,90; 2,41) ммоль/л та 2,40 (2,24; 2,70) ммоль/л; $p_u < 0,05$), а також мав значущі позитивні кореляційні зв'язки з товщиною задньої стінки лівого шлуночка ($R = +0,58$; $p < 0,05$), що підтверджувалося й даними регресійного аналізу ($b = 0,41$; $p < 0,01$).

При проведенні ROC-аналізу предикативне значення рівня сироваткового кальцію при перевищенні товщини задньої стінки лівого шлуночка більш ніж 8 мм, було більшим за 2,35 ммоль/л ($AUC = 0,82$; 95% ДІ = 0,616-0,995; чутливість 75%, специфічність 75%). Значуще рівняння логістичної регресії ($\chi^2 = 11,34$; $df = 2$; $p < 0,01$) було отримано при включенні показників сироваткових концентрацій кальциневрину (Cn) та кальцію (Ca), при позитивно класифікованій товщині задньої стінки лівого шлуночка більше 8 мм. Чутливість рівняння склала 83%, а специфічність 75%. Отримані дані опосередковано свідчать про активацію кальцій залежного сигнального шляху кальциневрину при розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у дітей з двостулковим аортальним клапаном.

При проведенні імунологічного дослідження у дітей, що мали двостулковий аортальний клапан, порівняно із контролем, були встановлені більш низькі показники абсолютної кількості CD25⁺-інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів ($0,75 (0,55; 0,81) \times 10^9$ /л клітин або $0,55 (0,48; 0,70) \times 10^9$ /л клітин відповідно; $p_u < 0,05$), а при проведенні кореляційного аналізу цей параметр мав негативний кореляційний зв'язок з діаметром аорти ($R = -0,72$; $p < 0,05$). При проведенні ROC-аналізу для значень діаметра аорти, що перевищували 20 мм, було отримано предикативне значення абсолютної кількості CD25⁺ субпопуляції лімфоцитів, що є нижчим за $0,56 \times 10^9$ /л клітин ($AUC = 0,89$; 95% ДІ = 0,70-1,0; чутливість 75%, специфічність 70%). Найвагоміший негативний статистичний внесок у зміни товщини задньої стінки лівого шлуночка стосувався абсолютної кількості CD25-інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів ($b = -15,00$; $p = 0,01$).

При прогнозуванні збільшення діаметра кореня аорти, що перевищує 20 мм, до рівняння логістичної регресії були включені значення відносної кількості CD25⁺ інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів та відносної кількості CD95⁺ субпопуляції лімфоцитів ($\chi^2 = 6,28$; $df = 2$; $p = 0,04$).

Чутливість моделі склала 66%, а специфічність 80%. Отримані дані свідчать про участь генів *NFATC* та апоптоз-асоційованих імунокомпетентних клітин у патоморфологічних змінах аортального клапана.

У дітей з двостулковим аортальним клапаном, які за даними доплерехокардіографічного дослідження мали ущільнення стулок аортального клапана (45 з 112 пацієнтів (40,2%), у порівнянні з рештою хворих з двостулковим аортальним клапаном, що не мали вищезазначених змін на клапані), достовірно зниженими були градієнт тиску (6,0 (2,86; 15,09) мм рт.ст. проти 13,2 (7,33; 36,04) мм рт. ст., $p_u < 0,05$) та швидкість кровотоку на аортальному клапані (1,12 (0,81; 2,0) м/с та 1,94 (1,91; 3,21) м/с відповідно; $p_u < 0,05$), а також спостерігалась низька відносна кількість лімфоцитів у периферичній крові (34,5 (29; 39,5)% та 41,0 (39; 45)% відповідно; $p_u < 0,05$), що супроводжувалось зменшенням абсолютної та відносної кількості CD95⁺ субпопуляції (23,5 (18,0; 28,0) та 32,0 (30; 33)%; $p_u < 0,05$) і 0,51 (0,32; 0,76) і 0,76 (0,57; 0,80) $\times 10^9$ /л клітин відповідно; $p_u < 0,05$).

Слід також зазначити, що у дітей з двостулковим аортальним клапаном, які мали ущільнення його стулок за даними доплерехокардіографічного дослідження, діаметр кореня аорти був достовірно збільшеним (25 (23; 26) проти 20 (20; 24) мм в контролі; $p_u < 0,05$). При цьому саме у цих дітей мало місце перевищення в порівнянні з показниками контрольної групи сироваткових концентрацій білка S100 (169,21 (152,0; 194,0) нг/л і 142,46 (108,07; 165,38)г/л; $p_u < 0,05$) та рівня відносної нормалізованої експресії гена *NFATC1* (101,17 (70,88; 106,00) ум. од. й 8,79 (2,36; 34,80 ум. од.); $p_u < 0,05$). Отримані дані свідчили про вплив підвищеної експресії *NFATC1*, високих сироваткових концентрацій білка S100, а також апоптоз-асоційованої CD95⁺ субпопуляції лімфоцитів на розвиток потовщення стулок аортального клапана у зазначеної категорії дітей.

При проведенні ROC-аналізу розвиток потовщення стулок клапана у дітей з ДАК може бути прогнозованим з використанням значень сироваткового кальцію, що перевищує 2,41 ммоль/л при чутливості 71%, специфічності 79% (AUC=0,79; 95% ДІ=0,546-0,998) та швидкості кровотоку на аортальному клапані більше за 1,50 м/с, (чутливість 71%, специфічність 79%, AUC=0,85; 95% ДІ=0,680-0,999). Отримані дані свідчать про суттєве значення високої експресії *NFATC1* та пікової швидкості кровотоку на аортальному клапані щодо формування ущільнення його стулок.

Кластерний статистичний аналіз отриманих даних у дітей з двостулковим аортальним клапаном виявив 3 основних кластера: 1 – товщина стінок лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки, 2 – градієнт тиску на аортальному клапані, 3 – сироваткові концентрації кальцію, інтерлейкіну-2 та кількість CD25⁺-інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів, що

Отже, встановлена предикативна роль біомаркерів сигнального шляху кальциневрину та асоційованих з ними генів сімейства *NFATC1*, які мають високу експресію у зазначеній категорії пацієнтів та активують транскрипційні процеси у міокарді, що слугує передумовою розвитку у цих дітей його ремоделювання.

Ці процеси відбуваються саме в міокарді, але достатньо повільно, завдяки значним компенсаторним можливостям, притаманним дитячому віку, насамперед, активності імункомпетентної системи. У частини дітей з ДАК, у яких має місце підвищена експресивна активність гена *NFATC1*, відбувається розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка без значних порушень гемодинаміки на ділянці дефектного аортального клапана.

ВИСНОВКИ

1. Двостулковий аортальний клапан – найбільша клапанна вада серця та найчастіша ВВС, що зустрічається у популяції з частотою 1-2%. У дитячому віці ця серцева аномалія перебігає переважно безсимптомно, а серйозні серцево-судинні ускладнення виникають переважно за межами педіатричного віку. Епігенетичні зовнішньосередовищні компоненти походження цієї аномалії, фактори ризику та конкретні патогенетичні механізми виникнення серцевих ускладнень у дитячому віці вивчені недостатньо. Актуальним є визначення внесків популяційно-міграційної та екологічної складової у формування захворюваності та встановлення ранніх предикторів розвитку ремоделювання міокарда та патологічних змін на аортальному клапані, ролі генетичних, біохімічних, імунних механізмів реалізації зазначених патологічних процесів. Отже прогнозування та рання діагностика змін у міокарді та на аортальному клапані, що передують пізнім ускладненням у зазначеній категорії хворих дітей є важливою проблемою сучасної педіатрії та дитячої кардіології.

2. Двостулковий аортальний клапан представляє собою особливу аномалію, на формування якої впливають несприятливі демографічні процеси, спроможні змінювати колективний геном популяції, при цьому мають місце кореляційні зв'язки між загальною кількістю прибулих та вибулих осіб при зовнішньорегіональній міграції із захворюваністю ($R=+0,61$; $p<0,05$ та $R=+0,56$; $p<0,05$ відповідно), а найсуттєвіший вплив має кількість вибулих осіб при зовнішньорегіональній міграції населення ($b=2,55$; $p<0,01$).

3. Серед факторів атмосферного забруднення, таких як загальні викиди металів та їх сполук, азоту і його сполук, аміаку, діоксиду сірки і сірководню, монооксиду і діоксиду вуглецю, за даними кореляційно-регресійного аналізу неметанові леткі органічні сполуки мають

найбільший вплив на захворюваність двостулковим аортальним клапаном ($b=0,72$; $p<0,01$).

4. У родовах дітей-пробандів з аортальним клапаном має місце переважання у другому поколінні родичів із онкозахворюваннями: 55,0% проти 39,2% ($p<0,05$) у контрольній групі. У генотипах дітей з ДАК переважає гомозиготний генотип *TT* однонуклеотидного поліморфізму *RS11665469* гена *NFATC1* (17,95% у хворих проти 1,96% в групі контролю ($OR=9,68$; $ДІ=1,13-82,35$) та має місце висока відносна нормалізована експресія цього гена, яка у 70,88 рази перевищує таку в групі контролю.

5. У 62% дітей з двостулковим аортальним клапаном серця у віці $10,6 \pm 0,6$ років виявляються ознаки концентричного ремоделювання лівого шлуночка. У 19% дітей з ДАК має місце гіпертрофія лівого шлуночка при відсутності підвищеного пікового градієнта тиску на аортальному клапані, а у 21% цих пацієнтів підвищений піковий градієнт тиску на клапан відбувається без ознак міокардіальної гіпертрофії. За даними кореляційно-регресійного аналізу на формування гіпертрофії міокарда впливають, насамперед, градієнт тиску на аортальному клапані ($R=+ 0,79$; $p<0,05$) та експресія гена *NFATC1* ($R=+ 0,51$; $p<0,05$). Молекулярно-генетичним предиктором формування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка дітей з ДАК (при товщині задньої стінки лівого шлуночка вище 9 мм) є висока експресія гена *NFATC1*, що перевищує 40 ум.од. ($AUC=0,81$; $ДІ=0,588-0,996$; чутливість 83%, специфічність 84%).

6. У дітей з ДАК товщина задньої стінки лівого шлуночка, що перевищує 8 мм, супроводжується значеннями індексу Соколова-Лайона, що перевищують 30,5 mV, а піковий градієнт тиску на аортальному клапані, що перевищує 4 мм рт.ст. супроводжується значеннями висоти зубця R у відведенні avL, що перевищує 3,5 mV та має місце низька толерантність до фізичного навантаження за даними тесту PWC_{170} , яка складає $10,14 \pm 0,84$ Вт/кг та негативно пов'язана із збільшенням пікового градієнта тиску на аортальному клапані ($b=- 2,12$; $p<0,01$).

7. Процеси ремоделювання міокарда лівого шлуночка у дітей з ДАК корелюють із вмістом в крові асоційованих з експресивною активністю генів сімейства *NFATC* білків. Збільшення маси міокарда відбувається при зниженні концентрації кальциневрину ($0,146$ ($0,127$; $0,176$) нг/мл проти $0,175$ ($0,157$; $0,221$) нг/мл в контролі; $p_u<0,05$) та збільшенні вмісту білка S-100 ($184,24 \pm 9,88$ нг/л проти $149,61 \pm 10,32$ нг/л; $p<0,05$), зменшенні кількості CD25⁺-інтерлейкін-2-рецепторнесучих активованих лімфоцитів ($0,55$ ($0,45$; $0,65$) $\times 10^9$ /л клітин проти $0,75$ ($0,56$; $0,87$) $\times 10^9$ /л клітин).

8. У 40,4% дітей з ДАК за даними доплерехокардіографічного дослідження має місце ущільнення стулок аортального клапана за умов

пікового градієнта тиску на аортальному клапані, який дорівнює або перевищує 6,0 мм рт. ст. Для цих дітей також характерно збільшення абсолютного вмісту CD25⁺-інтерлейкін-2-рецепторнесучих активованих лімфоцитів більше $0,69 \times 10^9$ /л клітин, зменшення відносного та абсолютного вмісту CD95⁺-апоптоз-асоційованої субпопуляції лімфоцитів нижче 23,50% або $0,51 \times 10^9$ /л клітин, збільшення сироваткової концентрації білка S-100 вище 169,21 нг/л та надзвичайно високий рівень експресії гена *NFATC1*, який дорівнює 101,17 од., який і пояснює особливості серцевого ремоделювання саме з генетичних позицій.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У практичних лікарів треба формувати ставлення до ДАК як до генетично обумовленої хвороби, що перебігає з високою експресією поліморфного гена *NFATC1*, і ставлення до дитини з цією серцевою аномалією, як до пацієнта з підвищеним ризиком подальшого розвитку щонайменше двох несприятливих процесів: гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та підвищення градієнта тиску на аортальному клапані. У зв'язку з цим дітям з ДАК необхідно проводити щорічне доплерехокардіографічне дослідження з визначенням зростання пікового градієнта тиску на клапані. При збільшенні товщини задньої стінки лівого шлуночка більше 9 мм та діаметра кореня аорти більше 24 мм у дітей з ДАК їх треба відносити до групи ризику щодо розвитку аортопатії та прогресування міокардіальної гіпертрофії.

2. Дітям з двостулковим аортальним клапаном серця слід проводити медико-генетичне консультування родин. Наявність онкозахворювань у більш ніж половини родичів пробандів II покоління є несприятливою ознакою ризику розвитку гіпертрофії міокарда та подальших змін аортального клапана у дітей з ДАК.

3. На територіях з екологічно несприятливим середовищем, де має місце забруднення атмосферного повітря генотоксичними компонентами, зокрема неметановими леткими органічними сполуками, доцільно враховувати можливість збільшення частоти виникнення ДАК, що потребує підвищеної уваги медичної спільноти та впровадження цільового пренатального ультразвукового скринінгу вагітних на предмет діагностики ДАК у плодів.

4. У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця доцільно визначати сироваткові концентрації білка S-100 та міокардіальної креатинфосфокінази. Вміст білка S-100, що перевищує 184 нг/л, та міокардіальної креатинфосфокінази, що перевищує 24 Од./л, при

поєднанні з градієнтом тиску на клапані, вищим за 6 мм рт. ст., є несприятливими предикторами щодо розвитку морфологічних склеродегенеративних змін стулок аортального клапана та гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що потребує щорічного доплерехокардіографічного дослідження з визначенням показань для проведення вчасного хірургічного втручання.

5. У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця при визначенні низької толерантності до фізичного навантаження (нижче за 10 Вт/кг) за даними тесту PWC₁₇₀, та при виявленні на ЕКГ висоти зубця R у відведенні avL більше за 6 mV існує ризик швидкого зростання градієнта тиску на клапані і можливої раптової смерті. Ці дані є підставою для обмеження пікових фізичних навантажень у найближчому майбутньому.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Каменщик А. В. Показники набутого та вродженого імунітету у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Одеський мед. журн.* 2019. № 4/5 (174/175). С. 31–36.

2. Каменщик А. В. Експресія гена *NFATC1* у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця в залежності від наявності клапанного фіброзу. *Здобутки клінічної та експерим. медицини.* 2019. № 3. С. 73–78.

3. Каменщик А. В. Прогнозування розвитку клапанного фіброзу у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Східноукраїнський мед. журн. (Eastern Ukrainian Medical Journal).* 2019. Т. 7, № 3. С. 276–284.

4. Каменщик А. В. Діагностичне значення ЕКГ-індексів у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Журн. клінічних та експерим. мед. досліджень.* 2018. № 6 (2). С. 221–231.

5. Каменщик А. В. Внутрішньосерцева гемодинаміка та толерантність до фізичного навантаження у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Одеський мед. журн.* 2018. № 4 (168). С. 30–35

6. Каменщик А. В. Визначення ролі біомаркерів сигнального шляху кальці неврину у розвитку ранніх змін в міокарді у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *ScienceRise: Medical Science.* 2017. № 11 (19). С. 22–27.

7. Каменщик А. В. Регіональні міграційні процеси та захворюваність на двостулковий аортальний клапан у дітей Запорізької області. *Здобутки клінічної та експерим. медицини.* 2017. № 3. С. 74–81.

8. Каменщик А. В. Взаємозв'язки між параметрами внутрішньо серцевої гемодинаміки у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця при динамічному спостереженні. *Вісник наук. досліджень*. 2017. № 3. С. 21–25.

9. Каменщик А. В. Однонуклеотидні поліморфізми *rs11665469*, *rs724256*, *rs754505* гена *NFATC1* та *rs2229309* гена *NFATC4* у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 2. С. 5–9.

10. Kamenshchuk A. V., Ivanko O. G. Myocardial hypertrophy and intracardial hemodynamics in children with bicuspid aortic valve. *Патологія*. 2017. Т. 14, № 2 (40). С. 172–176. (Здобувачем здійснено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

11. Каменщик А. В., Камишний О. М., Іванько О. Г. Однонуклеотидний поліморфізм *rs11665469* гена *NFATC 1* у дітей із двостулковим аортальним клапаном серця. *Клінічна та експерим. патологія*. 2017. Т. XVI, № 2 (60), ч. 2. С. 23–27. (Здобувачу належить ідея статті, проведено огляд літератури, відбір хворих, аналіз результатів, написання та оформлення статті).

12. Каменщик А. В., Камишний О. М., Іванько О. Г. Експресія генів нуклеарного фактору активованих Т-клітин у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Медичні перспективи*. 2016. Т. XXI, № 3. С. 29–34. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті).

13. Каменщик А. В. Вплив рівнів інтерлейкіну-2 на параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Сучасні мед. технології*. 2016. № 2. С. 60–63.

14. Каменщик А. В. Белок S100 как маркер гипертрофии миокарда у детей с двухстворчатый аортальным клапаном сердца. *Вісник наук. досліджень*. 2016. № 1. С. 21–24.

15. Кальциневрин як маркер гіпертрофії міокарда у дітей із клапанними вродженими вадами серця / А. В. Каменщик, Т. В. Борисенко, Л. Ф. Антішина, О. І. Рудова. *Запорозж. мед. журн*. 2015. № 3 (90). С. 9–12. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

16. Kamenshchuk A. V., Ivanko O. G. Myocardial Creatinkinaseasa Possible Predictor of Myocardial Changes in Children with Bicuspid Aortic Valve. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2014. Vol. 1, N 2. P. 79–83. (Здобувачем проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

17. Каменщик А. В., Іванько О. Г. Взаємозв'язки інтенсивності забруднення атмосферного повітря та розповсюдженості вроджених вад серця у дітей Запорізької області. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013. Т. 13, вип. 3 (43). С. 138–142. (Здобувачу належить ідея статті, проведений огляд літератури та статистична обробка, написання та оформлення статті).

18. Каменщик А. В., Шелудько Д. М., Антішина Л. Ф. Показники розповсюдженості вад серцево-судинної системи у дітей у взаємозв'язку з демографічною ситуацією в Запорізькій області. *Укр. мед. альманах*. 2013. Т. 16, № 2. С. 113–115. (Здобувачем проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку)

19. Каменщик А. В., Гиря О. М., Славкін Ю. Л. Особливості протиінфекційного та загального імунітету при вроджених клапанних вадах серця у дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2011. № 1. С. 10–13. (Здобувачем проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

20. Каменщик А.В. Генеалогічна епігенетична складова онкозахворюваності та гострі серцево-судинні події у родовах пробандів при клапанних та неклапанних вроджених вадах серця. *Клінічна генетика*. 2011. № 1-2. С. 151–156.

21. Каменщик А.В. Онкозахворювання у родоводі пробандів з септальними вадами і малими аномаліями серця. *Ультразвукова перинатальна діагностика*. 2008. № 25. С. 50–53.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

22. Каменщик А. В. Визначення генетичних маркерів серцевих ускладнень у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині* : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (11-12квіт. 2019 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2019. С. 23.

23. Каменщик А.В. Прогностичне значення експресії генів активованих Т-клітин(*NFATC*) та ген-асоційованих сигнальних молекул у розвитку фібротичних процесів двостулкового аортального клапана у дітей. *Укр. кардіол. журн*. 2019. Т. 26, додаток 1 : матеріали XX Нац. конгресу кардіологів України (25-27 вер. 2019 р.). С. 129–130.

24. Каменщик А. В. Забруднювачі атмосферного повітря та частота вроджених вад серця у дітей Запорізької області. *III спеціалізований*

міжнародний Запорізький екологічний форум «ЕкоФорум-2019» : зб. тез доп. (29-31 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 35–37.

25. Каменщик А. В. Генетичні маркери, асоційовані з гіпертрофією міокарда у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. Т. 11, № 3: матеріали XII з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (10-12 жовт. 2017 р., м. Київ). С. 24–25.

26. Каменщик А. В. Концепція розвитку гіпертрофії міокарда у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. Т. 10, № 1 : матеріали XIII з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (11-13 жовт. 2016 р., м. Київ). С. 47.

27. Каменщик А. В. Активность ключевых генов сигнального пути кальциневрина у детей с двухстворчатый аортальным клапаном сердца. *VIII Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество. Проблемы здоровья, развития и питания : междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию со дня основания Нац. центра охраны материнства и детства: «Материнство и детство-достижения, проблемы и перспективы» : тезисы Конгресса и конф. (22-23 сент. 2016 г., г. Бишкек, Кыргызская Республика)*. С. 32–33.

28. Міокардільна фракція креатинфосфокінази (КФК-МВ) як можливий генетичний маркер у дітей з клапанними вродженими вадами серця / А. В. Каменщик, О. М. Гиря, О. В. Максименко, Л. Ф. Антішина. *Проблеми спадкової та мультифакторіальної патології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. (3-4 квіт. 2012 р., м. Київ). С. 49–50. (Здобувачеві належить ідея тез, проведено обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написання та оформлення тез).*

29. Доплерографічні зіставлення у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця, що несупроводжується гемодинамічними порушеннями / А. В. Каменщик, О. М. Гиря, Л. Ф. Антішина, О. І. Рудова. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011. Т. 73, № 4, (додаток). С. 66–67. *(Здобувачеві належить ідея тез, проведено обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

30. Каменщик А. В. Генеалогічна складова онкозахворюваності та структура вроджених вад серця у пробандів. *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики* : зб. наук. праць. Київ-Луганськ, 2010. Вип. 19. С. 188–194.

31. Каменщик А. В. Динамічна структура вроджених вад серця у дітей у Запорізькій області. *Експерим. і клінічна медицина*. 2008. № 4. С. 105.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

32. Каменщик А.В., Іванько О.Г. Спостереження за дітьми з двостулковим аортальним клапаном серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Випуск 5 з проблеми "Педіатрія" №91-2017. Укрмедпатентінформ. Протокол №1 від 28.02.17. *(Здобувачем проведено узагальнення та обробка інформаційних матеріалів з проблеми, практична їх апробація, написання та оформлення інформаційного листа.)*

АНОТАЦІЯ

Каменщик А.В. Прогностичне значення генетичних, біохімічних, імунологічних та гемодинамічних факторів у ремоделюванні лівого шлуночка у дітей з двостулковим аортальним клапаном. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2021.

У дисертаційній роботі представлено розв'язання актуальної проблеми сучасної педіатрії, щодо підвищення ефективності прогнозування ремоделювання лівого шлуночка у дітей з двостулковим аортальним клапаном на підставі вивчення епігенетичних, генетичних, біохімічних, імунологічних та гемодинамічних факторів його розвитку. Обстежено 292 дитини віком від 9 до 15 років, серед яких хлопчиків було 192 (65,8%), дівчаток 100 (34,2%). У 131 дитини встановлений діагноз клапанних вроджених вад серця та у 112 дітей двостулкового аортального клапана, у 74 дітей мали місце вроджені вади серця, що перебігають без ураження серцевих клапанів, до контрольної групи увійшли 74 умовно здорових дитини. Зазначені групи дітей не мали розбіжностей за віком, гендерним розподілом та індексом маси тіла. Встановлено вплив зовнішньорегіональних міграційних процесів та факторів атмосферного забруднення на формування захворюваності клапанними вадами серця у дітей Запорізького регіону. Визначено збільшення частоти гомозиготного генотипу *TT* у поліморфізмі *Rs11665469* у гену *NFATC1* у дітей з ДАК, де він був виявлений у 17,95% пацієнтів та встановлена підвищена експресія гену *NFATC1*. Встановлено збільшення частоти онкозахворювань у другому поколінні родичів пробандів у родах дітей з ДАК. Визначено, що на формування гіпертрофії міокарда у дітей з двостулковим аортальним клапаном найбільший вплив має градієнт тиску на аортальному клапані та експресія гена *NFATC1*. Виявлена концентрична гіпертрофія лівого шлуночка у 67,5 % дітей з двостулковим аортальним клапаном. В динаміці однорічного

спостереження встановлено зростання пікового градієнта тиску на аортальному клапані на 46%. Виявлено зв'язок процесів ремоделювання міокарда лівого шлуночка із вмістом в крові асоційованих з експресивною активністю генів сімейства *NFATC* білків: зниження кальциневрину, збільшення вмісту білка S-100 та зменшення кількості CD25⁺ - інтерлейкін-2-рецепторнесучих активованих лімфоцитів. Встановлено, що у дітей з ДАК у 40,4% випадків має місце потовщення стулок аортального клапана, що супроводжується збільшенням CD25⁺ фракції лімфоцитів, збільшенням CD95⁺ -апоптоз-асоційованої субпопуляції, збільшення вмісту білка S100 та гіперекспресії гена *NFATC1*. Встановлено, що у дітей з ДАК має місце низька толерантність до фізичного навантаження за даними тесту PWC₁₇₀. Запропонована концепція ремоделювання міокарда лівого шлуночка у дітей з ДАК, яка ґрунтується на оцінках впливу епігенетичних, генетичних та геном-асоційованих біохімічних факторів.

Ключові слова: клапанні вади, двостулковий аортальний клапан, діти, фактори атмосферного забруднення, міграційні процеси, кальциневрин, поліморфізм *rs11665469* гена *NFATC1*, толерантність до фізичного навантаження.

АННОТАЦІЯ

Каменщик А.В. Прогностическое значение генетических, биохимических, иммунологических и гемодинамических факторов в ремоделировании левого желудочка у детей с двустворчатым аортальным клапаном. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, г. Запорожье, 2021.

Диссертация посвящена усовершенствованию прогнозирования ремоделирования миокарда левого желудочка у детей с двустворчатым аортальным клапаном. Установлено влияние полиморфизма и экспрессии гена *NFATC1* на формирование гипертрофии миокарда, определено прогностическое значение белков сигнального пути кальциневрина (кальциневрина, белка S100) Доказано значение иммунологических показателей (CD25⁺, CD95⁺) в патогенезе морфологических изменений аортального клапана. Установлено снижение толерантности к физическим нагрузкам. На основании полученных данных предложена концепция ремоделирования миокарда левого желудочка у данной категории детей.

Ключевые слова: клапанные пороки, двустворчатый аортальный клапан, дети, факторы атмосферного загрязнения, миграционные процессы, кальциневрин, полиморфизм *rs11665469* гена *NFATC1*, толерантность к физической нагрузке.

ANNOTATION

A. V. Kamenshchik Prognostic value of genetic, biochemical, immunological and hemodynamic factors in left ventricular remodeling in children with bicuspid aortic valve. – As a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.10 – Pediatrics. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2021.

The dissertation is devoted to improving the prediction of left ventricular myocardial remodeling in children with bicuspid aortic valve. The influence of polymorphism and expression of NFATC1 gene, the prognostic value of proteins of the calcineurin signaling pathway (calcineurin, protein S100) on the formation of myocardial hypertrophy, was established. The value of immunological parameters (CD25⁺, CD95⁺) in the pathogenesis of pathological changes in the aortic valve was determined. Decreased tolerance to exercises was found. On the basis of the obtained data the concept of remodeling of the left ventricular myocardium in this category of children was proposed.

Key words: valvular defects, bicuspid aortic valve, children, factors of atmospheric pollution, migration processes, calcineurin, *RS11665469* polymorphism of the NFATC1 gene, exercise tolerance.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ao	–	аорта
Ao к. гр.	–	піковий градієнт тиску на аортальному клапані
Ao к. шв.	–	пікова швидкість кровотоку на аортальному клапані
ДАК	–	двостулковий аортальний клапан
ДМПП	–	дефект міжпередсердної перегородки
ДМШП	–	дефект міжшлуночкової перегородки
ЗСЛШ	–	товщина задньої стінки лівого шлуночка
ІММЛШ	–	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІС	–	індекс Соколова-Лайона
КВІ	–	Корнельський вольтажний індекс
нмлос	–	неметанові леткі органічні сполуки
Ca	–	кальцій
ВВС	–	вроджені вади серця
CD19+	–	В-лімфоцити
CD25+	–	IL-2 рецепторнесучи активовані лімфоцити
IL- 2	–	інтерлейкін-2
<i>NFATC</i>	–	нуклеарний фактор активованих Т-клітин
RavL	–	висота зубця R у відведенні avL
S100	–	білок S100

Підписано до друку 18.02.2021. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,3
Наклад – 100 прим. Замовлення № 9071.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету 69035
м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.