

В.М. Дудник, О.О. Зборовська

Предиктори розвитку серцевої недостатності в дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.2(62):62-65;doi10.15574/PP.2015.62.62

Мета — дослідити предиктори серцевої недостатності в дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції, оцінивши показники тканинної доплерографії та вмісту галектину-3 в сироватці крові.

Пацієнти та методи. Обстежено 184 дитини з вродженими вадами серця після радикальної корекції (середній вік обстежених становив $9,54 \pm 0,36$ року). Тривалість післяопераційного катамнезу дорівнювала від 1 місяця до 15,3 року. Усім дітям проведено тканинну доплерографію з визначенням міокардіальних швидкостей та вмісту галектину-3 у сироватці крові.

Результати. Встановлено, що підвищення вмісту галектину-3 $> 6,21$ нг/мл збільшувало шанси на клінічну маніфестацію СН в 1,89 разу (95% CI 1,094–4,491). Клінічні прояви серцевої недостатності в пацієнтів із вродженими вадами серця супроводжувались зниженням систолічних міокардіальних швидкостей обох шлуночків, зокрема, зростали шанси на зниження $S'_{\text{МК}} < 7,7$ см/с та $S'_{\text{ПШ}} < 9,4$ см/с (OR=3,056; 95% CI 1,119–8,350 та OR=3,560; 95% CI 1,236–10,252 відповідно).

Висновки. Клінічна маніфестація серцевої недостатності в пацієнтів із вродженими вадами серця після оперативної корекції обумовлювалася зниженням систолічних міокардіальних швидкостей обох шлуночків, а також підвищенням вмісту в сироватці крові маркера фіброзування галектину-3.

Ключові слова: вроджені вади серця, діти, серцева недостатність.

Вступ

Вроджені вади серця (ВВС) є найбільш поширеною аномалією розвитку в дітей і зустрічаються з частотою до 30% від усіх вроджених вад розвитку. На сьогодні серцеві вади є лідерами серед причин дитячої смертності від вроджених аномалій, а їх питома вага серед усіх зареєстрованих причин смерті в дитячому віці становить 14,2%. Народжуваність дітей з ВВС, за різними статистичними даними, варіює в межах 1% [4, 7]. Актуальність проблеми ВВС зумовлена не лише їх поширеністю, але й тим, що розвиток кардіохірургії у світі і, зокрема, в Україні, сприяє прогресивному збільшенню кількості дітей після оперативної корекції приблизно на 5% у рік [5]. Серед захворювань серцево-судинної системи головними показником, який визначає наслідки оперативної корекції, є серцева недостатність (СН) [2, 3]. Відомо, що після оперативної корекції ВВС через 1 рік 90% пацієнтів відповідає першому функціональному класу NYHA, а через 10 років — лише 56%. Тому на сьогодні активно вивчаються інструментальні та біохімічні маркери, що є предикторами розвитку міокардіальної дисфункції [4]. Для діагностики СН, крім клінічних проявів, необхідним є об'єктивне підтвердження аномальної скоротливої здатності шлуночків. Метод тканинної доплерографії (ТД) дає змогу оцінити позовжній рух стінок лівого (ЛШ) і правого шлуночків (ПШ) у різні фази серцевого циклу, робота яких порушується при патологічних станах насамперед у міокарді [6].

Більшість відомих біомаркерів СН (тропоніни, креатинфосфокіназа, міокардіальна фракція, мозковий натрійуретичний пептид) є наслідком патологічного процесу, а не причиною патологічного пошкодження міокарда [1]. Саме з цієї причини активно вивчається роль інших біологічних факторів, які відіграють предикторну роль у процесах ремоделювання міокарда та розвитку міокардіальної дисфункції. Так, білок сімейства S-лектинів галектин-3 є одним із потужних предикторів ремоделювання міокарда, оскільки бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах, серед яких запалення і фіброз є ключовими та сприяють розвитку й прогресуванню патофізіологічних механізмів при СН [8]. Біологічна дія галектину-3 реалізується через сприяння міграції макро-

фагів, проліферації фібробластів і синтезу колагену в кардіоцітах [9].

Мета роботи — визначити предиктори СН у дітей з ВВС після оперативної корекції, оцінивши показники ТК та вмісту галектину-3 в сироватці крові.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 184 дитини з ВВС після радикальної корекції у віці від 1 місяця до 18 років (середній вік обстежених становив $9,54 \pm 0,36$ року). Тривалість післяопераційного катамнезу дорівнювала від 1 місяця до 15,3 року. Верифікація діагнозу ВВС та СН проведена згідно з наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 362 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей» з урахуванням класифікації СН для пацієнтів дитячого віку Белоконь Н.О. (1987 р.) Залежно від типу гемодинамічних порушень хворі були розподілені на три групи: діти з ВВС зі збагаченням малого кола кровообігу (МКК); з ВВС із гіповолемією МКК; діти з ВВС зі збідненням системного кровообігу. Група серцевих аномалій зі збагаченням МКК була представлена дефектами міжпередсердної та міжшлуночкової перегородки, зі збідненням МКК — тетрадою Фалло та подвійним відходженням магістральних судин від ПШ (тетрадний тип), а група дітей з ВВС із збідненням системного кровообігу була сформована з пацієнтів, прооперованих із приводу коарктації аорти та вродженого стенозу аорти.

Матеріали дослідження відповідали основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної конвенції, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (1977 р.).

Для оцінки систолічної та діастолічної функції міокарда всім пацієнтам проведено ехокардіографію (Ехо-КГ) на апараті «Philips HD11 XE» датчиком от 3,5 до 7 МГц, з дотриманням правил, регламентованих Американською асоціацією ехокардіографії (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, 2006). Ультразвукове дослідження (УЗД) проведено з використанням В- і

Таблиця 1

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

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

Примітки: 1. * – p<0,05 – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** – p<0,05 – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС без клінічних проявів СН.

Таблиця 2

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

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

Примітки: * – p<0,01 – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** – p<0,05 – різниця вірогідна відносно показників дітей з ВВС без клінічних проявів СН.

M-режимів, доплер-Ехо-КГ і ТД в імпульсно-хвильовому режимі. Для оцінки систолічної функції ЛШ визначено фракцію викиду (ФВ) за формулою Teichholz L та пікову систолічну міокардіальну швидкість руху латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (S_{мк}, см/с) та на рівні базальної частини міжшлуночкової перетинки (S_{мжп}, см/с). Скоротливу здатність ПШ оцінено шляхом визначення амплітуди руху площини фіброзного кільця тристулкового клапану (TAPSE, см), а також за піковою систолічною міокардіальною швидкістю руху латеральної частини фіброзного кільця тристулкового клапану (S_{тк}, см/с). Вміст галектину-3 у сироватці крові визначено імуноферментним методом за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA; eBioscience, Bender MedSystems, Австрія) відповідно до інструкції фірми-виробника. Рівні галектину-3 розподілено 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 – понад 7,73 нг/мл.

До контрольної групи увійшло 40 здорових дітей, яким виконано весь спектр клінічного, лабораторного та інструментального досліджень.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 20 (2013 р.) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Для кожної групи показників вираховано середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку (m). Достовірність різниці між середніми значеннями оцінена за таблицею критеріїв Стьюдента для непараметричних показників. Різниця була достовірною при p<0,05. Оцінка ступеня впливу факторних ознак проведена за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом (CI) 95%.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що серед дітей з ВВС після оперативної корекції клінічна маніфестація СН спостерігалась у 164 (89,13±2,30%) дітей. У переважній більшості відмічалась СН I ступеня – 138 (75,00±3,19%) дітей. Частота інших ступенів СН була достовірно меншою (p<0,01) і становила 14,13±2,57% для СН ІА, клінічні прояви СН не виявлялися у 10,87±2,29% хворих.

Слід зазначити, що зниження ФВ відмічалось лише у 20 дітей з ВВС (10,87%). На відміну від неї, при оцінці систолічної функції міокарда за даними ТД виявлялося зниження швидкісних показників поздовжньої скоротливості ЛШ у 141 (76,63±3,12%) хворого. Так, показник S_{мк} у хворих дітей був достовірно нижчим (p<0,01) порівняно зі здоровими – відповідно 7,81±0,10 см/с та 9,85±0,28 см/с. Зокрема, у дітей з ВВС зі збідненням системного кровообігу швидкість S_{мк} була меншою за показники здорових дітей в 1,51 разу (p<0,01).

За даними ТД, зниження швидкісних показників поздовжньої скоротливості ПШ відмічалось у 133 (72,28%) дітей. Зокрема, спостерігалися зміни показника S_{тк} і TAPSE, а саме, їх зниження відповідно до 9,70±0,12 см/с і 1,48±0,02 см/с, що на 31,96% і 44,59% було меншим, ніж у здорових дітей. Аналіз зазначених показників залежно від гемодинамічного типу ВВС показав, що найбільші відмінності спостерігалися при вадах серця, що супроводжувалися порушенням кровообігу в МКК. Так, при ВВС зі збагаченням МКК TAPSE був в 1,51 разу достовірно меншим (1,42±0,02 см, p<0,01), а S_{тк} – в 1,33 разу (9,62±0,11 см/с, p<0,01) порівняно зі здоровими дітьми. Своєю чергою, вади зі збідненням МКК супроводжувалися зменшенням TAPSE в 1,67 разу (1,28±0,03 см, p<0,01), а S_{тк} в 1,59 разу (8,04±0,19 см/с, p<0,01) порівняно з групою здорових дітей і достовірно відрізнялися від показників при інших типах вад серця (p<0,01).

Проводилось дослідження показників скоротливої функції міокарда обох шлуночків серця залежно від наявності та ступеня вираженості клінічних проявів СН. Нами встановлено, що в групі хворих дітей Ехо-КГ показники

Таблиця 3

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

Показник	OR	CI 95%
ФВ<60 %	2,490	0,315–19,670
S _{мк} <7,7 см/с	3,056	1,119–8,350
S _{мшл} <6,5 см/с	2,048	0,777–5,394
TAPSE <1,4 см	0,838	0,330–2,130
S _{тк} <9,4 см/с	3,560	1,236–10,252

Вміст галектину-3 в сироватці крові залежно від ступеня серцевої недостатності в дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції

Показник	Діти з ВВС, n=184			Здорові діти, n=40
	СН 0 ст., n=20	СН I ст., n=138	СН II ст., n=26	
Галектин-3, нг/мл	6,59±0,43*	6,98±0,23*	7,66±0,26*;**	4,17±0,17

Примітки: * – $p < 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей без клінічних

систоличної функції міокарда ЛШ були достовірно нижчими за показники здорових дітей при всіх ступенях СН, а також у тих випадках, коли клінічно не відмічались ознаки СН ($p < 0,01$). Зокрема, слід зазначити, що швидкісні показники контрактильної функції міокарда ЛШ за даними ТД поступово знижувались у міру прогресування СН. Так, міокардіальні швидкості $S_{\text{мк}}$ ($7,66 \pm 0,11$ см/с) і $S_{\text{мшп}}$ ($6,54 \pm 0,16$ см/с) у дітей з ВВС і СН II ст. були на 9,7% і 9,8% зниженими порівняно з подібними показниками у пацієнтів із ВВС, які не мали клінічних проявів СН ($8,40 \pm 0,29$ см/с і $7,18 \pm 0,25$ см/с відповідно) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Показник TAPSE достовірно відрізнявся від показників здорових дітей при всіх ступенях СН ($p < 0,01$). Так, при СН I ступеня амплітуда TAPSE зменшувалась в 1,47 разу ($1,46 \pm 0,03$ см), а при СН II ступеня – в 1,37 разу ($1,56 \pm 0,07$ см) порівняно з показником здорових дітей ($2,14 \pm 0,03$ см). Слід зазначити, що в дітей, в яких клінічно не діагностувалися СН, TAPSE також був достовірно меншим за показник здорових дітей в 1,44 разу ($1,49 \pm 0,07$ см, $p < 0,01$). При аналізі даних ТД спостерігалася чітка тенденція зниження систоличної швидкості $S_{\text{тк}}$ у мірі прогресування клінічних проявів СН у дітей з ВВС після оперативної корекції. Навіть за відсутності клінічних проявів СН у хворих дітей швидкість $S_{\text{тк}}$ була достовірно меншою за показник здорових дітей в 1,20 разу ($10,71 \pm 0,45$ см/с та $12,8 \pm 0,17$ см/с відповідно, $p < 0,01$). Своєю чергою, швидкість $S_{\text{тк}}$ при СН I ($9,58 \pm 0,13$ см/с) та II ступенів ($9,55 \pm 0,34$ см/с) відрізнялась від результатів здорових дітей в 1,34 разу ($p < 0,01$), а також була достовірно меншою за показники дітей з ВВС без клінічно діагностованої СН ($p < 0,05$), (табл. 2).

У дітей з ВВС після оперативної корекції, за даними ТД, зниження систолических швидкостей руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів підвищувало шанси на розвиток СН в 3,05–3,56 разу ($S_{\text{мк}} < 7,7$ 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), (табл. 3).

У всіх дітей з ВВС вміст галектину-3 в сироватці крові становив $7,04 \pm 0,21$ (нг/мл) і достовірно перевищував показники здорових дітей ($4,17 \pm 0,17$ нг/мл) ($p < 0,01$). Аналіз змін його рівня залежно від гемодинамічного типу вади серця встановив його достовірне підвищення

в 1,36–2,02 разу при всіх типах ВВС ($p < 0,01$). Проте при ВВС зі збільшенням системного кола кровообігу рівень галектину-3 перевищував подібний при вадах зі збільшенням МКК на 48,00% ($p < 0,01$).

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

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

Висновки

У 72,28–76,63% дітей з ВВС спостерігалася зниження показників поздовжньої скоротливості ЛШ та ПШ відповідно, причому зміна спектра ТК ЛШ у систолу випереджала інші показники його глобальної скоротливості, а саме, зниження пікової систолическої міокардіальної швидкості ($S_{\text{мк}}$) рееструвалося в 7,05 разу частіше, ніж падіння ФВ.

При оцінці контрактильної функції ПШ спостерігалася паралельні зміни показників $S_{\text{тк}}$ і TAPSE, а саме, їх зниження відповідно на 31,96% і 44,59% порівняно з групою здорових дітей.

Аналіз вмісту галектину-3 у сироватці крові показав його підвищення в 1,36–2,02 разу при всіх гемодинамічних типах ВВС ($p < 0,01$) порівняно зі здоровими дітьми, особливо помітне при збільшенні системного кровообігу. У міру прогресування СН зростає рівень галектину-3 в 1,67–1,84 разу ($p < 0,01$) порівняно зі здоровими дітьми, а шанси на його зростання понад 6,21 нг/мл навіть за відсутності клінічних ознак декомпенсації серцевої діяльності збільшувалися майже удвічі (OR=1,889; 95% CI 1,094–4,491).

ЛІТЕРАТУРА

1. Вашакідзе З.С. Галектин-3 — новый биомаркер сердечной недостаточности, воспаления и фиброза / З.С. Вашакідзе, В.И. Целуйко, Т.Р. Брегвадзе // Серцева недостатність. — 2011. — № 3. — С. 73–76.
2. Гончарь М.О. Систолическая и диастолическая функция сердца у детей с септальными дефектами до и после оперативной коррекции / М.О. Гончарь, Г.С. Сенаторова // Современная педиатрия. — 2010. — № 3. — С. 166–169.
3. Гончарь М.О. Стан міокарда в дітей із природженими вадами серця у віддалений період після хірургічної корекції / М.О. Гончарь // Здоровье ребенка. — 2010. — № 3. — С. 42–44.

4. Зиньковский М.Ф. Врожденные пороки сердца / М.Ф. Зиньковский; ред. акад. А.Ф. Возианова. — Киев: Книга Плюс, 2009. — 1170 с.
5. Педіатричні аспекти ведення дітей з природженими вадами серця / ред. проф. Волосовец О.П. — Тернопіль: ТДМУ, 2008. — 176 с.
6. Поташов С.В. Современная тканевая доплерография в клинической практике: возможности и области применения / С.В. Поташев // Серцева недостатність. — 2011. — № 2. — С. 2—13.
7. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide / van der Linde Denise, Elisabeth E. M. Konings, Maarten A. Slager // JACC. — 2011. — № 58. — P. 2241—2247.
8. David A. Morrow Galectin-3 in Cardiovascular Disease / David A. Morrow, Michelle L. O'Donoghue // Journal of the Am. College of Cardiology. — 2012. — № 14. — P. 1257—1258.
9. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community / Jennifer E. Ho, Chunyu Liu, Asya Lyass [et al.] // Journal of the Am. College of Cardiology. — 2012. — № 14. — P. 1249—1256.

Предикторы развития сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца после оперативной коррекции

В.М. Дудник, О.А. Зборовская

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Цель — исследовать предикторы сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца после оперативной коррекции путем оценки показателей тканевой доплерографии и содержания галектина-3 в сыворотке крови.

Пациенты и методы. Обследовано 184 ребенка с врожденными пороками сердца после радикальной коррекции (средний возраст обследованных составлял 9,54±0,36 года). Продолжительность послеоперационного катамнеза составляла от 1 месяца до 15,3 года. Всем детям проведена тканевая доплерография с определением миокардиальных скоростей и определялось содержание галектину-3 в сыворотке крови.

Результаты. Повышение содержания галектину-3 >6,21 нг/мл увеличивало шансы на клиническую манифестацию сердечной недостаточности в 1,89 раза (95% CI 1,094–4,491). Клинические проявления сердечной недостаточности у пациентов с врожденными пороками сердца сопровождались снижением систолических миокардиальных скоростей обоих желудочков, а именно, увеличивались шансы на снижение S_{mv}<7,7 см/с и S_{tv}<9,4 см/с (OR=3,056; 95% CI 1,119–8,350 и OR=3,560; 95% CI 1,236–10,252 соответственно).

Выводы. Клиническая манифестация сердечной недостаточности у пациентов с врожденными пороками сердца после оперативной коррекции обуславливалась снижением систолических миокардиальных скоростей обоих желудочков, а также повышением содержания в сыворотке крови маркера фиброобразования галектина-3.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дети, сердечная недостаточность.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.2(62):62-65;doi10.15574/PP.2015.62.62

Predictors of the development of the heart failure in children with congenital heart defects after the surgical correction

V.M. Dudnyk, O.O. Zborovska

Pirogov National Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Purpose — estimated predictors of the development of the heart failure in children with congenital heart defects after the surgical correction due to the evaluation of the results of the tissue doplerography and content of galectin-3 in serum.

Patients and methods. Checked 184 patients with congenital heart defects after the surgical correction with the average age of them 9.54±0.36 years. Duration of the postoperative katamnesis was from 1 month up to 15.3 years. All children were provided with tissue doplerography with evaluation of the myocardial speeds and content of the galectin-3 in serum.

Results. Found that increased content of galectin-3 >6,21 ng/ml increased risk of the clinical manifestation of the heart failure in 1.89 times (95% CI 1.094–4.491).Clinical presentation of the heart failure appeared due to changes of the systolic function of the both ventricles, especially were increased risks of the decreasing of S_{mv}<7,7 cm/c and S_{tv}<9,4 cm/c (OR=3.056; 95% CI 1.119–8.350 and OR=3.560; 95% CI 1.236–10.252, in accordance).

Conclusions. Clinical presentation of the heart failure in patients with congenital heart defects after the surgical correction was caused with systolic disorders of the both ventricles, and as well increasing of the marker of the fibrotic process galectin-3.

Key words: congenital heart defects, children, heart failure.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова М.І, 46; e-mail: dudnykv@mail.ru.

Зборовская Ольга Александровна — ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова М.І, 46; e-mail: olga-zborovskaaya@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 30.03.2015 г.