

Шмулевич Светлана Александровна

**ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И КЛИНИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ровда Юрий Иванович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры педиатрии Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Красноярский государственный
медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войной-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Елена Юрьевна Емельянчик

доктор медицинских наук,
профессор заведующая кафедрой
педиатрии ДПО Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
«Омский государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кривцова Людмила Алексеевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск)

Защита состоится «__»_____2018 г. в _____⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Татьяна Сергеевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в Российской Федерации, как и во всем мире, сохраняется тенденция к росту числа детей с врожденными пороками сердца (ВПС) [Бокерия Л.А., 2016].

В генезе ВПС следует говорить о сочетании наследственных, медицинских, социальных факторов, а также факторов окружающей среды (радиоактивное загрязнение местности) [Белозеров Ю.М. и соавт., 2004; Ariane J. Marelli et al., 2007; Бондаренко, И. А., 2005]. Формирование ВПС плода у женщин, подвергшихся воздействию схожих тератогенов, можно объяснить генетической вариабельностью к действию тератогенных агентов [Аскарлова З.Ф. и соавт., 2014; Ariane J. Marelli et al., 2014].

Основным методом лечения пациентов с ВПС является хирургическая коррекция. Противоречие состоит в том, что, несмотря на своевременную радикальную коррекцию ВПС в отдаленном послеоперационном периоде у части пациентов регистрируется повышенная острая респираторная заболеваемость и отставание в физическом развитии [Дегтярева Е. А., 2001; Mancebo et al., 2008; Sauce D et al., 2009; Rogier van Gent et al., 2011; Фроленко А.Л., 2011]. Изучение связи вышеописанных критериев с медицинскими и социальными факторами родителей, факторами макроэкологии (радиоактивное загрязнение) и факторами, связанными с радикальной коррекцией ВПС (тимэктомия), является значимым вопросом в педиатрической практике.

Степень проработанности темы. Немногочисленные исследования по оценке последствий радиационного воздействия, в том числе при испытаниях на Семипалатинском полигоне показали рост ВПС у детей, предки которых были подвержены радиации [Василенко И.Я., 1999; Шойхет Я.Н. и соавт., 2012].

Изучение главного гена гистосовместимости (HLA) помогает определить совместимость супругов, приводящую к репродуктивным потерям или рождению детей с пороками и аномалиями развития [Шабалдин А.В., 2007; Алексеев Л.П. и соавт., 2007; Киселева А.Н. и соавт., 2014].

На протяжении последних 20 лет значительное внимание уделяется состоянию здоровья детей после оперативного лечения ВПС. В проведенных ранее исследованиях авторами изучались частота острых респираторных заболеваний и сроки их появления от момента оперативного вмешательства, особенности иммунологических показателей, характеризующихся снижением Т-рецепторных эксизионных колец (TREC) в раннем и отдаленном послеоперационном периоде [Brearley S., et al, 1997; Prelog и др., 2008; Mancebo и др., 2008; Фроленко А.Л., 2011; Ярилин А.А., 2012]. Отсутствие в литературных источниках указаний на работы по формированию ВПС у плода на территории крупного промышленного центра и течение отдаленного послеоперационного периода после радикальной

коррекции ВПС с учетом многофакторного влияния определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: установить роль факторов риска на формирование ВПС у детей и подростков, их клинические показатели после радикальной коррекции ВПС и создать алгоритм прогнозирования отклонений на этапе прегравидарной подготовки.

Задачи исследования:

1. На основании эпидемиологического исследования оценить динамику среднемноголетнего показателя распространенности ВПС у детей и подростков Кемеровской области учитывая влияние внешне средовых факторов (радиоактивный цезий ^{137}Cs в поверхностных слоях ненарушенных почв).
2. Выявить факторы риска (экологические, социальные, генеалогические, генетические, медицинские) и оценить их вклад в формирование ВПС.
3. Установить факторы риска дисгармоничного физического развития у детей и подростков после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией и оценить их суммарное влияние.
4. Представить сравнительную характеристику показателей клеточного иммунитета (уровень субпопуляций Т-лимфоцитов) у детей и подростков с ВПС в зависимости от варианта оперативного вмешательства.
5. Разработать способ прегравидарного прогнозирования риска формирования ВПС.

Научная новизна.

Впервые показан рост среднемноголетнего показателя распространенности ВПС и зависимость погодовой динамики от загрязненности поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs .

Впервые доказана роль суммарного влияния экологических (цезий ^{137}Cs в поверхностных слоях неповрежденных почв) и генетических (HLADRВ1*03,11 у матерей) факторов в формировании ВПС у детей. Разработан способ прегравидарного прогнозирования риска формирования ВПС.

Приоритетными являются результаты, по комплексной оценке, предикторов дисгармоничного физического развития у детей и подростков, имеющих в анамнезе радикальную коррекцию ВПС в сочетании с тимэктомией. У детей с радикальной коррекцией ВПС сочетающейся с тимэктомией впервые изучена взаимосвязь дисгармоничного физического развития со степенью первичных гемодинамических нарушений; возрастом ребенка на момент радикальной коррекции ВПС; проживанием родителей (до момента наступления настоящей беременности) на территориях с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs .

Впервые проведена оценка уровня субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов, экспрессирующих CD45RA- и CD31- маркеры, у детей после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией в зависимости от

возраста на момент радикальной коррекции ВПС и временного промежутка от момента ее проведения.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Согласно полученным данным о распространенности ВПС у детей и подростков Кемеровской области разработан регистр ВПС с целью мониторинга эпидемиологической ситуации по данной патологии в Кузбассе, для принятия ответственного решения по оказанию эффективной медицинской помощи. Получен патент Российской Федерации (№2015660991 «Электронный регистр пациентов с врожденными пороками сердца» зарегистрированный 14.10.2015)

Разработан способ прогнозирования риска формирования врожденных пороков сердца на прегравидарном этапе (при планировании беременности). Получен патент на изобретение №2016111571 от 13.02.2017.

Разработан способ прогнозирования риска отставания в физическом развитии (задержка роста на фактический возраст) у детей после радикальной коррекции ВПС в отдаленном послеоперационном периоде.

Результаты диссертационного исследования, посвященные новым данным о влиянии региональных экологических факторов, генетическом детерминировании риска формирования ВПС внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ.

Методология и методы исследования. Согласно поставленным задачам, в работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные, статистические и аналитические методы. Объект исследования – ребенок с ВПС. Методология исследования включает: одномоментное ретроспективное пассивное эпидемиологическое исследование, посвященное изучению эпидемиологии и погодовой динамики ВПС; ретроспективное когортное исследование с целью выявления социальных и медицинских факторов родителей; когортное исследование методом случайной выборки для оценки субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у детей и генетического типирования родителей по гену *HLA-DRB1*.

Предмет исследования: клинические, гемодинамические, лабораторные данные у ребенка с ВПС. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ и ФГБНУ НИИ КПССЗ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска формирования ВПС в Кузбассе являются: отягощенная наследственность по рождению детей с ВПС; генные маркеры матерей (аллели *HLA-DRB1*03*, *HLA-DRB1*11*); повышенный уровень цезия ¹³⁷Cs в поверхностных слоях неповрежденных почв, который способствует увеличению темпов прироста ВПС в регионе.

2. Факторами риска дисгармоничного физического развития у детей после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией являются: степень первичных гемодинамических нарушений; возраст ребенка на мо-

мент проведения радикальной коррекции ВПС; проживание родителей (до момента наступления настоящей беременности) на территориях с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв цезием ^{137}Cs , степени загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs .

Степень достоверности результатов, и апробация материалов диссертации. Достоверность результатов исследования, выводы и рекомендации базируются на методическом и методологическом подходах с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных методов исследования, сравнительном многофакторном анализе показателей, статистической обработке полученных данных. Материалы данного исследования доложены и обсуждены: на XIII съезде педиатров (Томск, 2009); в работе IV съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике» (Кемерово, 2011); на научно-практической конференции «Здоровье матери и ребенка» (Кемерово, 2013); на Сибирской межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию образования Кемеровской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы педиатрии, пульмонологии и аллергологии детского возраста» (Кемерово, 2015); конференции Сибирского Федерального округа «Современные вопросы педиатрии» (Иркутск, 2015); на проблемной комиссии ФГБНУ НИИ КПССЗ 18.05.2016; на расширенном заседании кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ от 03.06.2016 г., конференция Общественной палаты Кемеровской области «Чернобыль» 30 лет спустя» (Кемерово, 2016).

Личный вклад автора. Автором сформирована рабочая гипотеза, определена тема исследования, проведён анализ первичной медицинской документации, статистическая обработка полученных результатов, их научный анализ, систематизация и обобщение. Непосредственное участие в разработке отчетной формы детской кардиологической службы Кемеровской области. На основе практического опыта работы с пациентами, имеющими ВПС, автором разработаны: анкета-опросник для матерей (с целью изучения родительских социальных и медицинских факторов) и индивидуальная карта пациента с целью изучения острой респираторной заболеваемости у детей после оперативного лечения ВПС. На основе анализа полученных данных сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Соискателю выдано Свидетельство на электронный регистр ВПС РФ и получен патент Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты диссертационного исследования, способы прегравидарного

прогнозирования риска формирования ВПС в последующих поколениях внедрены в работу женской консультации ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» и ООО «Современные медицинские технологии». Результаты диссертационного исследования, посвященные изучению эпидемиологии ВПС в Кузбассе, новым данным о влиянии региональных экологических факторов, генетическом детерминировании риска формирования ВПС внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ.

Связь работы с научными программами. Тема диссертационной работы выполнена в рамках программы НИР ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ «Изучение этиологических факторов и патогенеза отдельных заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний» (№0120.0 506553 фрагмент №61, регистрация «07» декабря 2005 г.).

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 134 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 33 таблицами. Библиографический список содержит 205 литературных источников, из них 120 отечественных и 85 иностранных, 25 % источники за последние 5 лет.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Научно-исследовательская работа представлена **введением** с оценкой актуальности проблемы, формулировкой целей и задач исследования, научной новизны и практической значимости, данными об апробации работы и внедрении результатов в практическую деятельность.

Первая глава отражает аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам этиологии, распространенности и структуры ВПС у детей. Приведены данные клинических и иммунологических параметров у детей с ВПС после хирургического лечения, в том числе с учетом объема оперативного вмешательства включающим тимэктомию. Выделен ряд вопросов о роли многофакторного влияния на формирование ВПС у детей, и течение отдаленного периода после оперативного лечения.

Глава «**Материалы и методы исследования**» посвящена описанию этапов исследования, методологии, использованной для обработки и анализа полученных результатов. В соответствии с задачами исследование проведено в 2 этапа. **Первый этап** - одномоментное ретроспективное пассивное эпидемиологическое исследование детской популяции от 1 месяца до 17 лет, посвященное изучению эпидемиологии и погодовой динамики ВПС методом стратифицированной рандомизации. В исследовании использованы данные

официальной медицинской статистики Департамента здравоохранения Кемеровской области за период 2006-2012 гг. Всего проанализировано 27102 извещения о наличии у детей ВПС. **Критериями включения в эпидемиологическое исследование служили** все случаи уточненных клинических диагнозов ВПС, согласно классификации МКБ 10 раздела на конец отчетного года. **Критерии исключения из эпидемиологического исследования:** случаи неуточненных клинических диагнозов и все известные случаи об эмигрантах из других стран, а также снятие диагноза при динамическом обследовании. Для оценки вклада в формирование ВПС уровня радиоактивного цезия ^{137}Cs проведено одномоментное не экспериментальное эпидемиологическое исследование случай-контроль.

На **втором этапе** в период 2013-2015 гг. в ходе **ретроспективного когортного исследования** через анкетирование матерей выявлены социальные и медицинские факторы родителей. Репрезентативная выборка представлена 188 детьми с ВПС, госпитализированными в отделение детской кардиологии ГБУЗ КО КОККД. **Когортное** исследование методом случайной выборки проведено с целью генетического типирования родителей по гену *HLA-DRB1*; оценкой субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у детей, оценки физического развития.

Критерии включения в группы второго этапа исследования:

- 1) наличие ВПС (не зависимо от указаний на оперативное лечение);
- 2) возраст от 1 месяца до 17 лет (госпитализация в ОДК с 1 месяца);
- 3) отсутствие другой врожденной и генетической патологии;
- 4) отсутствие острых инфекционных заболеваний в течение не менее 4-х недель до момента включения в исследование;
- 5) наличие менее 6 групп пальпируемых лимфатических узлов (исключение лимфопролиферативного синдрома)
- 6) отсутствие критериев обострения хронических заболеваний на момент включения в исследование.

Критериями исключения из всех вышеуказанных групп явились:

- 1) отсутствие указаний на ВПС;
- 2) наличие остаточных гемодинамических нарушений после радикальной коррекции ВПС;
- 3) наличие другой врожденной или генетической патологии;
- 4) возраст менее 1 месяца и более 17 лет 11 месяцев
- 5) наличие острых инфекционных заболеваний в течение 4-х и менее недель до момента включения в исследование;
- 6) наличие более 6 групп пальпируемых лимфатических узлов;
- 7) наличие диагностических критериев обострения хронических заболеваний.
- 8) нежелание родителей/законных представителей участвовать в исследовании

Основными клиническими базами для проведения исследования явились: отделение детской кардиологии ГБУЗ КО «Кемеровский областной

клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; отделения, иммунологическая лаборатория ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница»; клинические базы ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ; ООО «Современные медицинские технологии».

С целью оценки вклада экологических (загрязнение радиоактивным цезием Cs^{137} почв), социальных и медицинских (тимэктомия в ходе радикальной коррекции ВПС) факторов на уровень физического развития (ФР) и уровень острой респираторной заболеваемости в послеоперационном периоде основную группу детей разделили на три подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия оперативного лечения и методики использованной при оперативном вмешательстве. **Критерии включения: I основная подгруппа:** дети, имеющие в анамнезе указание на радикальную коррекцию ВПС (в сочетании с тимэктомией) – 104 ребенка; **II основная подгруппа:** дети, имеющие в анамнезе указание на оперативное лечение по поводу ВПС с использованием эндоваскулярных методик (не имеющих тимэктомию) – 46 детей; **III основная подгруппа:** дети, не имеющие оперативное лечение ВПС.

Критерии включения в группу сравнения: отсутствие в анамнезе ВПС и указание на генетическое заболевание; возраст от 1 месяца до 17 лет; отсутствие острых инфекционных и обострения хронических заболеваний в течение не менее 4-х недель до момента включения в исследование, наличие менее 6 групп пальпируемых лимфатических узлов, отсутствие критериев обострения хронических заболеваний на момент включения в исследование.

Критерии исключения: наличие острых инфекционных заболеваний и признаков декомпенсации хронических заболеваний на момент включения в исследование. Характеристика пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных в исследуемых группах

Параметр	Основная группа (n = 188)			Группа сравнения (n = 49)
Пол: - мужской - женский	101 (53,72%) 87 (46,27%)			26 (53,06%) 23 (46,93%)
Возраст (года)	7,41 ± 1,23			7,21 ± 1,24
Соотношение м/ж	1,2: 1 (p=0,089)			1,1:1 (p=0,121)
	I подгруппа (n = 104)	II подгруппа (n = 46)	III подгруппа (n = 38)	
Пол: - мужской - женский	53 (50,96%) 51 (49,03%)	24 (52,17%) 22 (47,82%)	25 (65,78%) 13 (34,21%)	
Возраст (года)	6,53 ± 1,23	8,21 ± 1,28	7,39 ± 1,56	
Соотношение м/ж	1,03:1 (p=0,121)	1,1:1 (p=0,092)	1,9:1 (p=0,012)	
Примечание: $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка, n – число наблюдений, p – уровень значимости различий. (U-test Mann-Whitney).				
Клинико-анамнестическая характеристика больных в исследуемых группах				
	I подгруппа (n = 104) Me [LQ-UQ]	II подгруппа (n = 46), Me [LQ-UQ]	III подгруппа (n = 38) Me [LQ-UQ]	Группа сравнения (n = 49)
Возраст на момент оперативного лечения, мес	13,75 [14,25-3,0]	15,38 [19,5-11,25]	*	*

Таблица 1 – продолжение				
Временной промежуток после оперативного лечения, мес	37,21 [55,5-14,0]	46,00 [66,75-23,25]	*	*
Объем тимуса, см ³	0,28±0,48	15,94±0,10	20,39±0,49	19,79±1,29
Примечание: M±m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка, n – число наблюдений, LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ – нижняя граница межквартильного интервала.				

Методы исследования.

Оценка физического развития проводилась с использованием центильных таблиц ВОЗ (полученных в ходе проведения МИЕР 1997-2003 гг.). Основные параметры физического развития в периоде новорожденности в зависимости от срока гестации оценивались по таблицам Деметьевой, цит. по Voigt, M. et al. (1996), цит. по Vazso, J. et al. (1970). При оценке ФР учитывали задержку или превышение роста и массы при показателях ниже 10% и выше 90% от возрастной нормы (от медианы).

Клинико-anamnestический метод, реализованный через анкетирование родителей, заполнения индивидуальных карт на каждого ребенка, с отражением социальных и медицинских родительских факторов, наследственной отягощенности по ВПС, особенностей течения настоящей беременности, раннего неонатального периода, уровня инфекционной заболеваемости.

*Молекулярно-генетическое типирование родительского гена HLA DRB1**. У всех родителей детей из основных подгрупп и группы сравнения проводилось типирование гена HLA DRB1* с использованием коммерческой тест-системы HLA-ДНК-ТЕХ (фирма "НПФ ДНК-технология", Россия).

Общий анализ периферической крови у детей – проводился стандартными методиками на аппарате Hemolucis (Китай) и включал в себя подсчет количества форменных элементов, оценку лейкоцитарного индекса и скорости оседания эритроцитов.

Оценку субпопуляции Т-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 с программным обеспечением CXP (Beckman Coulter, USA) по особенностям экспрессии CD45RA и CD31 у детей основных групп и группы сравнения.

Ультразвуковое исследование вилочковой железы проводилось по стандартной методике с помощью транс- и парастернального доступов на УЗИ-аппарате «Аloka-630» с последующим расчетом объема ВЖ согласно методике Воеводина С.М. (1989).

Статистическая обработка данных и их оценка. На первом этапе исследования использованы возможности программы Microsoft Excel – 2007 для создания электронных таблиц. Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica v. 7.0 for Windows». Для отображения тенденции изменения данных использовался регрессионный анализ. *Оценку результатов второго этапа исследования* проводили с помощью стандартных статистических и генетико-статистических методов, используя пакет прикладных программ MS Excel 2007, "Statistica for Windows v. 7.0" и

«SPSS v. 22.0 for Windows», в том числе и методов множественной логистической регрессии и ROC-анализ.

Распределение генотипов *HLA-DRB1** проверяли на соответствие ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Об ассоциации разных аллелей и генотипов с заболеваниями судили по величине отношения шансов (odds ratio (OR)). Рассчитывали его ДИ (CI) при 95%-ном уровне значимости. Для оценки количественного признака использовалась описательная статистика, представленная в виде среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (m) для нормального распределения. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25 и 75 квартилей (Q25 - UQ и Q75 - LQ). Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия); при сравнении непараметрических показателей использовался критерий Вилкоксона. Для определения значимости различий для попарного сравнения использовался критерий Манна-Уитни. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Сила связи между изученными признаками в случае параметрического распределение признаков определялась при помощи коэффициентов корреляции Пирсона, а при непараметрическом распределении — Спирмена.

Для проведения математического моделирования последовательно применяли: факторный анализ, множественную регрессию (линейную и логистическую) и метод «деревья классификации». Для построения математической модели зависимости целевой переменной от нескольких предикторов применялись линейный и логистический регрессионный анализы. В качестве метода прогнозирования риска отставания в ФР после оперативного лечения ВПС использовали логистическую регрессию, на основе которой получено уравнение вероятности риска формирования данного состояния. Результаты считали достоверными при ошибке менее 0,05.

Дизайн исследования



Рисунок 1. Схема дизайна исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного эпидемиологического исследования доказан рост показателя распространенности ВПС у детей на территории Кемеровской области. Отмечена положительная тенденция к увеличению их числа, как для городов (Т сн. = + 10,54%), так и для сельских районов Кемеровской области (Т сн. = + 12,55%). Гендерных различий не выявлено ($p=0,2387$).

Среднемноголетний показатель распространенности ВПС за период наблюдения составил 334,33 на 100 тыс. детского населения ($^{0/0000}$) (95% CI [319,11;349,55]) и соответствовал уровню по РФ. Значимые различия показателей по территориям области дали основание предположить наличие специфических региональных макроэкологических факторов. Проведен анализ прироста ВПС по городам Кемеровской области в зависимости от загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs .

Получены статистически значимые различия показателя среднего темпа прироста ВПС в зависимости от уровня загрязнения поверхностных слоев ненарушенных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs . На территориях городов с повышенным уровнем цезия ^{137}Cs средний темп прироста ВПС был достоверно выше ($U=2,0$; $p<0,05$).

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВПС

В соответствии с дизайном исследования проведен анализ экологических, социальных, генеалогических и генетических факторов, как предикторов ВПС у детей. Исследование родительских социальных и медицинских факторов, как предикторов ВПС у ребенка, в том числе с учетом характера нарушения гемодинамики («бледные» и «синие»), выявили несколько положительных ассоциаций. В группе детей с «синими» ВПС статистически достоверно чаще встречалась отягощенная наследственность по ВПС, как по линии отца, так и по линии матери (OR-11,51 CI95% [3,19;42,28]; $p<0,004$), отмечен более высокий удельный вес курящих во время беременности матерей (OR-7,31 CI95% [3,19;42,28], $p=0,006$) и злоупотребляющих алкоголем отцов (OR-25,15 CI95% [6,97;92,36]; $p=0,007$); женщин, перенесших ОРЗ до 12 недель беременности (OR-2,49 CI95% [0,69;9,16], $p=0,04$) и принимавших медикаменты до 12 недель беременности (OR-5,7 CI95% [1,58;20,96]; $p=0,02$).

Проведенный анализ показал отставание массы тела и роста по отношению к сроку гестации ($b^*=-0,393\pm 0,093$, $t=4,23$; $p=0,00006$ и $b^*=-0,187\pm 0,065$, $t=2,89$; $p=0,0041$ соответственно) при рождении, а также достоверно чаще имеющиеся признаки перенесенной асфиксии ($p<0,05$) у детей с ВПС по отношению к группе сравнения. Дети с «синими» ВПС статистически значимо чаще имели дефицит массы тела и длины тела к концу первого года жизни, в сравнении с детьми с «бледными» ВПС и детьми группы сравнения. Относительный риск (OR) для одновременного

сочетания выше перечисленных анамнестических факторов, был равен 10,52 (CI (99%) [3,87-38,49], $p < 0,001$).

Согласно результатам данного исследования риск рождения детей с ВПС в районах повышенного радиационного загрязнения поверхностных слоев ненарушенных почв цезием ^{137}Cs увеличен на 13,1% ($b^* = 0,131 \pm 0,065$, $t = 2,00$; $p = 0,0461$). В то же время, достоверно значимой ассоциации между загрязнением почв цезием ^{137}Cs и различными видами нарушения гемодинамики («синие» и «бледные») ВПС не выявлено.

К возможным предикторам, сопряженным с реализацией данной патологии можно отнести генетическую предрасположенность. В связи с этим во внимание приняли роль иммунных взаимодействий в системе «мать-эмбрион/плод» по HLA, как основу в формировании иммунной защиты против ксенобиотиков с тератогенным эффектом, а соответствующие гены, как основу детерминирования этой иммунной защиты. Установлена вероятная ассоциативная связь ВПС с тремя наиболее часто встречающимися в генотипе аллелями: *HLA-DRB1*03* (OR= 5,56; CI 95% [2,16-14,24], $p = 0,0007$) и *HLA-DRB1*11* (OR=4,31; CI 95% [1,67-11,03], $p = 0,0036$) гена *HLA-DRB1* у женщин и *HLA-DRB1*07* у мужчин (OR=4.53, CI95% [1.744: 11.755], $p < 0,05$).

Анализ семейных аллелей *HLA-DRB1** выявил высокую частоту встречаемости в семьях, где дети имеют ВПС, сочетаний женского *HLA-DRB1*11* и мужского *HLA-DRB1*07*. Данное сочетание имели 19,49% семейных пар с ВПС и только 1,53% семей, имеющих здоровых детей ($p < 0,001$; OR=13,6 CI95% [2,254:35,205]). Второй достоверно значимой для ВПС комбинацией аллелей в семейной паре было сочетание женского *HLA-DRB1*03* и мужского *HLA-DRB1*07*. Частота этой комбинации аллелей в группе семей с ВПС составила 8,47%, а в группе сравнения – 0,51% (OR=12,61 CI95% [4,871: 32,640], $p < 0,001$). Результаты логистической регрессии по отобраным в факторном анализе предикторам представлены в таблице 2.

Таблица 2

Логистическая регрессия по медико-социальным, экологическим и генетическим факторам для бинарной переменной (ВПС+/ВПС-)

	Оценка	OR (ед.изм.)	OR (размах)
Отягощенная наследственность по ВПС по матери	1,7397	5,6958	184,782
Загрязнение почв по цезию ^{137}Cs	0,488209	1,629396	2,654931
HLADRБ1*11 у женщин (потенцирующие)	1,19574	3,30601	10,92968
HLADRБ1*03 у женщин (потенцирующие)	0,743103	2,102449	9,293434
HLADRБ1*12 у женщин (протективный)	-1,18534	0,30564	0,09342
Темпы роста в пренатальный период	-1,17024	0,31029	0,31029
Алкоголизм матери	31,72439	94,51	259,12
Примечание: Критическое значение $\chi^2 = 46,080$ $p = 0,00000$ (df=7).			

На основе полученных результатов логистической регрессии было выведено уравнения определения риска формирования ВПС.

$$Y = (\text{EXP} (Z) / (1 + \text{EXP} (Z))) \times 100 \%$$

$Z = (X_1 \times 1,74) + (X_2 \times 0,49) + (X_3 \times 1,19) + (X_4 \times 0,74) + (X_5 \times (-1,18)) + (X_6 \times (-1,17)) + (X_7 \times 31,72)$. Где: EXP – математическая функция, которая возвращает экспоненту числа. Функция Exp целое число возводит в степень e (2.72), Y - Вероятность формирования ВПС в последующем поколении (в %), X₁ – отягощенность наследственности по рождению детей с ВПС по линии матери; X₂ –загрязнение поверхностного слоя неповрежденных почв радиоактивным цезием ¹³⁷Cs, X₃ – *HLADRBI*11* у женщин, потенцирующий, X₄ – *HLADRBI*03* у женщин, потенцирующий, X₅ – *HLADRBI*12* у женщин, протективный, X₆ – нормальные темпы роста в пренатальный период, X₇ – алкоголизм матери. Диагностическая эффективность теста (формулы) в целом составляет 78,3% (Se=94%, Sp=57%).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ВПС

Прогностическое значение для постнатальной жизни ребенка с ВПС имеет сам вид радикальной коррекции и возраст на момент ее проведения. В ходе распределения ВПС по Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases (NDHD) at NMMC проведена коррекция количества пациентов в I основной подгруппе. В связи с тем, что 14 пациентов (13,1%) (n=10 в возрасте до 5 лет и n=4 в возрасте старше 5 лет) на момент включения в исследование имели остаточные нарушения гемодинамики после радикальной коррекции ВПС, что безусловно влияет на состояние здоровья (уровень острой респираторной заболеваемости и показателей физического развития). Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, у пациентов с ВПС после радикальной коррекции, сопровождающейся тимэктомией, отмечается изменение популяции Т-лимфоцитов в периферической крови. Сравнительный анализ распределения Т-лимфоцитов у детей, включенных в исследование, представлен в таблице 3.

Таблица 3

Особенности распределения субпопуляций Т-лимфоцитов у детей, включенных в исследование

Анализ	Группа сравнения (n=49) Me [LQ- UQ]	1 основная подгруппа (тимэктомия) (n=90) Me [LQ- UQ]	2 основная подгруппа (без тимэктомии) (n=46) Me [LQ- UQ]	3 основная подгруппа (без операции) (n=38) Me [LQ- UQ]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ , % от CD3 ⁺ CD4 ⁺	49,14 [63,66-34,63]	42,6 * ³⁾ [61,74-23,88]	48,43 [74,30-22,57]	45,32 [74,37-16,26]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ , тыс/мкл	0,72 [1,17-0,27]	0,41 * [0,84-0,01]	0,42 ** [0,74-0,10]	0,38 *** [0,72-0,05]
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD31 ⁺ , % от CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺	79,47 [89,5-69,3]	60,54 * [84,5-36,6]	73,85 ³⁾ [98,4-49,2]	77,84 ¹⁾ [90,4-65,2]

Таблица 3 – продолжение				
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD31 ⁺ тыс/мкл	0,57 [0,95-0,20]	0,26* [0,56-0,02]	0,30** [0,57-0,03]	0,30*** [0,57-0,03]
Примечание: Me – медиана, LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ – нижняя граница межквартильного интервала, n-число наблюдений, %-относительные величины. * - статистическая значимость различий (p<0,05) между 1 подгруппой и группой сравнения, ** - статистическая значимость различий (p<0,05) между 2 подгруппой и группой сравнения, *** - статистическая значимость (p<0,05) между 3 подгруппой и группой сравнения (непараметрический критерий Манна-Уитни) 1) - различия показателей между 1-й и 3-й основными подгруппами при p<0,05 2) - различия показателей между 2-й и 3-й основными подгруппами при p<0,05 3) - различия показателей между 1-й и 2-й основными подгруппами при p<0,05 (двусторонний точный критерий значимости)				

Удельный вес наивных Т-хелперных лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺ (для абсолютных значений) в периферической крови был достоверно ниже в I основной подгруппе, по отношению к группе сравнения и ко II основной подгруппе (p<0,01 и p<0,05 соответственно). Аналогичная ситуация была выявлена для субпопуляции тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺. Относительное количество этих клеток было достоверно ниже в I основной подгруппе, как по отношению к группе сравнения, так и ко II и III основным подгруппам (p<0,01 и p<0,05 соответственно). Снижение количества наивных тимических Т-лимфоцитов хелперов характерно, как для абсолютного, так и относительного уровня

Динамика снижения количества Т-хелперных лимфоцитов CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺ и CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺ после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией представлена в таблице 4.

Таблица 4

Корреляционный анализ по Спирмену

Показатель	Временной период от момента радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) в месяцах (n=90)			Возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) в месяцах (n=104)		
	<i>Spearman R</i>	<i>t(N-2)</i>	<i>p-level</i>	<i>Spearman R</i>	<i>t(N-2)</i>	<i>p-level</i>
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	0,2447	1,5560	0,1280	0,3741	2,4867	0,0174*
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , абс	0,0059	0,0362	0,9713	0,0741	0,0403	0,9681
CD45RA ⁺ CD4 ⁺ , % из CD3 ⁺ CD4 ⁺	-0,4199	-2,8518	0,0070*	0,0168	0,1038	0,9179
CD45RA ⁺ CD4 ⁺ , тыс/мкл	-0,3543	-2,3357	0,0249*	0,0337	0,2081	0,8363
CD45RA ⁺ CD4 ⁺ CD31 ⁺ % из CD45RA ⁺ CD4 ⁺	-0,3416	-1,9450	0,0591	0,4603	3,1965	0,0028*
CD45RA ⁺ CD4 ⁺ CD31 ⁺ тыс/мкл	-0,3816	-1,9850	0,0471*	0,1229	0,7635	0,4499
Примечание: * - корреляция значима при уровне p ≤ 0,005						

При проведении корреляционного анализа выявлена связь между субпопуляционным составом Т-лимфоцитов хелперов и временным промежутком, прошедшим от момента радикальной коррекции ВПС (тимэктомии); возрастом на момент проведения радикальной коррекции ВПС

(тимэктомии). Чем больше времени прошло от момента радикальной коррекции ВПС (тимэктомии), тем статистически значимо снижение в периферической крови абсолютного уровня наивных Т-лимфоцитов хелперов $CD3^+CD4^+CD45RA^+$ ($r=-0,3543$; $t=-2,3357$, $p=0,0249$) и тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$ ($r=-0,3816$; $t=-1,9850$, $p=0,0471$). Чем меньше возраст пациента на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии), тем ниже в периферической крови относительный уровень тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$ ($r=-0,4603$; $t=3,1965$, $p=0,0028$) (относительно других субпопуляций).

Учитывая, что достоверно значимых различий по частоте ОРЗ/год между основными подгруппами не получено, можно говорить о том, что дети с ВПС имеют более высокую частоту ОРЗ (согласно диагностическим критериям, Баранова А.А., Альбицкого В.Ю.) вне зависимости от оперативного вмешательства и его характера, но сопряженную с характером первичных гемодинамических нарушений. Наиболее высокая средняя частота острой респираторной инфекции отмечена у детей с ВПС, не имеющих оперативное лечение ($Me=3,34$; $CI\ 95\% [6,14:0,55]$, $p<0,05$). У детей после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией было достоверно короче время появления первого эпизода острой респираторной инфекции (от момента рождения ребенка, в месяцах) ($M=4,49$; $CI\ 95\% [8,44:0,54]$, $p<0,05$).

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТКЛОНЕНИЙ В ФИЗИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ У ДЕТЕЙ С ВПС

На заключительном этапе исследования проводилось изучение взаимосвязи между уровнем физического развития детей, имеющих в анамнезе указание на оперативное лечение ВПС, и анамнестическими и генетическими аспектами детей и их родителей. В группе детей, не имеющих оперативное лечение по поводу ВПС, дисгармоничное физическое развитие регистрировалось достоверно чаще по отношению к группам детей, имеющих в анамнезе коррекцию ВПС ($p<0,05$). Отставание в физическом развитии проявлялось, как задержкой роста на фактический возраст, так и дефицитом массы тела. Результаты факторного анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5

Возможные предикторы отставания в физическом развитии у детей, после радикальной коррекции ВПС (I основная подгруппа n=90)

Возможные предикторы	Категории детей с различными вариантами физического развития				p<
	1.Нормальный рост и масса тела (n=49) Me [LQ- UQ]	2.Задержка роста (на фактический возраст) (n=10) Me [LQ- UQ]	3.Дефицит массы тела при нормальном росте (n=4) Me [LQ- UQ]	4.Нормальный рост/ опережение массы (n=27) Me [LQ- UQ]	
Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC (Диагноз: 1,2,3,4,5)	3,16 [4,58-1,56]	4,49 * [5,01-4,13]	2,80 [3,18-1,01]	3,22 [5,18-1,88]	0,05

Таблица 5 – продолжение

Время проживания матери на одном месте, в годах	10,70 [14,68-8,32]	14,12* [28,34-1,01]	11,7** [12,43-3,49]	10,23 [13,14-7,65]	0,05
Время проживания отца на одном месте, в годах	11,50 [14,68-8,32]	14,2* [27,8-1,02]	10,1 [12,4-6,92]	12,1 [17,62-9,48]	0,05
Загрязнение по цезию ¹³⁷ Cs (в баллах 0,1,2)	1,11 [2,57-0,05]	1,98* [2,00-0,89]	1,72** [2,11-0,75]	1,45 [2,32-0,91]	0,05
Масса при рождении, г	3400,0 [3502,2-313,1]	3010,4* [3884,3-1940,5]	3105,6** [4009,4-2227,0]	3280,0 [3321-3125,9]	0,001
Длина тела при рождении, см	52,00 [54,07-50,07]	49,8* [56,04-42,01]	50,0 [53,8-48,9]	52,04 [54,80-49,38]	0,01
Возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии), мес	13,01 [34,05-0,05]	4,26* [6,98-1,91]	5,06 [8,41-2,89]	10,6 [15,90-1,12]	0,01
Примечание: n-число наблюдений, Me – медиана, LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ – нижняя граница межквартильного интервала. * - статистическая значимость различий (p<0,05) между 1 и 2 категориями, ** - статистическая значимость различий (p<0,05) между 1 и 3 категориями, *** - статистическая значимость (p<0,05) между 1 и 4 категориями. Применен непараметрический критерий Манна-Уитни.					

Отставание в ФР, проявляющееся задержкой роста имело высокую сопряженность с «нарушениями первичной гемодинамики согласно Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC» ($b^*=0,34 \pm 0,351$, $t=7,407$; $p=0,00356$), с «временем проживания матери (до наступления настоящей беременности) ($b^*=0,175$, $t=3,926$; $p<0,000$) и отца ($b^*=0,12$, $t=2,721$; $p<0,006$) на загрязненной цезием ¹³⁷Cs территории», «степенью загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ¹³⁷Cs» ($b^*=0,21$, $t=4,726$; $p<0,000$). Суммарный вклад данных факторов в общую дисперсию формирования выше обозначенной дисгармоничной конституции составил 53,44%.

Результаты логистической регрессии указывают на два предиктора сопряженных с отставанием в физическом развитии, проявляющимся задержкой роста: «возраст на момент радикальной коррекции ВПС» (OR=7,35 CI95% [2,513:21,548], $p=0,00032$) и «уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ¹³⁷Cs» (OR=2,81 CI95% [1,408: 5,614], $p=0,00356$).

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали наибольшую сопряженность задержки роста с повышенной частотой ОРЗ ($R=0,25$, $t=2,11$, $p<0,05$) и временем появления первого эпизода ОРЗ (от момента рождения) ($R=-0,25$, $t=2,11$; $p<0,05$). Возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) у этих детей был достоверно меньше, чем у таковых с гармоничным ФР (Me=4,45 [7,10:1,8], $p<0,05$).

По результатам проведенной логистической регрессии построена формула нелинейной зависимости бинарной переменной от нескольких выше представленных характеристик. В качестве метода оценки применялся подход Квази-Ньютона (Quasi-Newton). Формула для расчета вероятности формирования задержки роста после хирургического лечения в сочетании с тимэктомией: $Y = (\text{EXP} (Z) / (1 + \text{EXP} (Z))) \times 100 \%$, где

$Z = (-57,29 + (X_1 \times 1,03) + (X_2 \times 24,04) - (X_3 \times 1,99))$, где: Y - вероятность формирования задержки роста у детей раннего и дошкольного возраста (%); X_1 – Уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs ; X_2 – Уровень в периферической крови лимфоцитов фенотипа $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD45RA}^+$, абс; X_3 – Возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии). Значимость вклада всех трех предикторов соответствовала высокой ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные экологические, медицинские факторы и данные социального анамнеза родителей позволят формировать группы риска среди женщин по развитию ВПС у плода, а при рождении ребенка с ВПС разрабатывать план диспансеризации и мероприятия по реабилитации еще до момента оперативного лечения.

КОНЦЕПЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концепция исследования определяет основные риски в формировании ВПС у плода, задачи и основные направления развития профилактических мероприятий. На наш взгляд наиболее перспективным является изучение факторов риска формирования ВПС у плода, что позволит научно обосновать и внедрить в практику комплекс профилактических мероприятий. Целями профилактических мероприятий являются, в частности своевременное выявление рисков формирования ВПС у плода, уменьшение суммарного влияния факторов риска путем воздействия на управляемые моменты (проживание на территории с повышенным уровнем загрязнения почв цезием, отказ от вредных привычек, своевременная коррекция медицинских факторов). Формирование профилактических мероприятий и эффективная профилактическая работа с семьями, имеющими совокупность множества неблагоприятных факторов риска, должно способствовать уменьшению числа рождения детей с «тяжелыми» ВПС.

Стратегия по разработке реабилитационных мероприятий у детей с ВПС с целью раннего прогнозирования рисков отставания в физическом развитии должна быть основана на оценке совокупности медицинских, экологических, социальных факторов. Рациональным направлением является прогнозирование рисков с помощью разработки информационных программ.

ВЫВОДЫ

1. Получены новые эпидемиологические данные для Кемеровской области, характеризующиеся ростом среднегодовалого показателя распространенности врожденных пороков сердца у детей и подростков ($334,33 \text{ } ^0\text{/}_{0000}$ 95%CI [319,11: 349,55]) имеющего выраженную тенденцию к увеличению в динамике (Т сн. = + 10,88%) Среднегодовалый показатель распространенности сопряжен с увеличением показателя темпов прироста ВПС на территориях с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs (Т сн. = 13,24%, против Т сн. = 5,31% на территориях, не загрязненных цезием, $p < 0,05$).

2. Факторами риска формирования врожденных пороков сердца у детей в Кемеровской области являются: наличие у матери генов HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*11; отягощенная наследственность по рождению детей с врожденными пороками сердца по обеим линиям родства; алкоголизм матерей; проживание матери (до наступления настоящей беременности) на территории с повышенным уровнем радиоактивного цезия ^{137}Cs в поверхностных слоях неповрежденных почв.

3. Факторами риска дисгармоничного физического развития у детей и подростков после радикальной коррекции врожденного порока сердца в сочетании с тимэктомией наряду с таким фактором как, нарушение первичной гемодинамики ($p < 0,001$); являются: возраст ребенка на момент радикальной коррекции порока (тимэктомии) ($p < 0,001$); проживание родителей (до момента наступления настоящей беременности) на территориях с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв цезием ^{137}Cs ($p < 0,001$); степень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs ($p < 0,001$).

4. Клеточный иммунитет у детей и подростков с радикальной коррекцией врожденного порока сердца, сочетающейся с тимэктомией характеризуется снижением наивных Т-лимфоцитов хелперов фенотипа $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD45RA}^+$ и тимических Т-лимфоцитов хелперов фенотипа $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD45RA}^+\text{CD31}^+$. Снижение уровня субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов фенотипа $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD45RA}^+\text{CD31}^+$ сопряжено с возрастом ребенка на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) ($p < 0,05$) и продолжительностью временного промежутка от момента оперативного лечения ($p < 0,05$).

1. Разработан способ прегравидарного прогнозирования риска формирования ВПС. Чувствительность данного метода 78,3% ($\text{Se}=94\%$, $\text{Sp}=57\%$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования риска формирования ВПС в конкретной семье необходимо оценивать анамнестические (отягощенная наследственность по ВПС, темпы роста плода в пренатальный период, вредные привычки матери), макроэкологические (проживание на территории с загрязнением поверхностного слоя неповрежденных почв цезием ^{137}Cs) предикторы, а при их наличии и/или сочетании следует определять аллели генов HLA-DRB1 (проводить молекулярно-генетическое типирование родительского гена HLA DRB1). На основании полученных результатов проводить расчет риска формирования ВПС у плода с применением уравнения логистической регрессии. Данный способ прогнозирования защищен патентом Российской Федерации.

2. У детей с радикальной коррекцией ВПС, сопровождающейся тимэктомией, с целью раннего прогнозирования рисков отставания в физическом развитии и повышенной острой респираторной заболеваемости следует оценивать совокупность следующих факторов: степень первичных

гемодинамических нарушений (согласно классификации Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC), факт проживания родителей на территории с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ^{137}Cs ; возраст ребенка на момент радикальной коррекции ВПС; уровень Т-хелперных лимфоцитов с фенотипом $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD45RA}^+$ в периферической крови. На основании полученных результатов с целью разработки реабилитационных мероприятий проводить расчет вероятности (%) формирования отклонений в физическом развитии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бадьина, О.С. Сонометрические параметры вилочковой железы у детей первых шести лет жизни, проживающих в Сибирском регионе / О.С. Бадьина, Ю.И. Ровда, И.В. Силантьева, Н.Н. Миняйлова, С.А. Шмулевич, Е.Г. Бунина, К.И. Ворошила, Н.Ю. Маханова, Е.Г. Лапушева, О.И. Турлова, И.Г. Хасанова // **Мать и Дитя в Кузбассе**. – 2014. - № 2 (57). – С. 153-159. (0,209).

2. Медико-социальные предикторы врожденных пороков сердца у детей крупного промышленного центра / А.В. Шабалдин, С.А. Шмулевич, А.В. Цепочкина // **Детские болезни сердца и сосудов**. – 2015. - №1. – С. 36-41. (0,427).

3. Роль социальных, медицинских и генетических факторов в формировании врожденных пороков сердца / А.В. Шабалдин, С.А. Шмулевич, Е.В. Шабалдина // **Российский иммунологический журнал**. – 2015. – Т. 9 (18), № 1 (1). - С. 198-200. (0,263).

4. Шабалдин, А.В. Эпидемиологические и медико-социальные аспекты врожденных пороков сердца у детей крупного промышленного центра / А.В. Шабалдин, С.А. Шмулевич, Л.А. Глебова, А.В. Цепочкина, Е.Л. Счастливцев, В.П. Потапов // **Педиатрия**. – 2016. – Т.95, № 1. – С. 158-159. (0,686).

5. Ровда, Ю.И. Особенности субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов, экспрессирующих CD45RA- и CD31- маркеры, у детей после тимэктомии, выполненной при хирургическом лечении врожденного порока сердца / Ю.И. Ровда, С.А. Шмулевич, А.В. Шабалдин, Е.Б. Лукьянычева // **Медицинская иммунология**. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 119-128. (0,641).

6. Ровда, Ю.И. Сонометрические параметры тимуса у недоношенных детей 3- и 12-месячного скорректированного возраста, родившихся с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела / Ю.И. Ровда, К.И. Ворошила, О.С. Бадьина, С.А. Шмулевич, Е.В. Иванова, И. Селиверстов // **Педиатрия**. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т.95, № 1. – С. 61-66. (0,686).

7. Шабалдин, А.В. Ассоциации материнских HLA-DRB1* с риском формирования у их детей септальных врожденных пороков сердца / А.В. Шабалдин, А.В. Цепочкина, Н.А. Литвинова, С.А. Шмулевич, П.М. Крюков // **Мать и Дитя в Кузбассе**. – 2016. - № 2 (65). – С. 15-19. (0,209).

8. Цепочкина, А.В. Роль полиморфных вариантов HLA-DRB1* в развитии врожденных пороков сердца / А.В. Цепочкина, А.В. Шабалдин, Н.А.

Литвинова, С.А. Шмулевич // **Сибирский медицинский журнал.** – 2016. – Т.31, №2. – С. 63-66. (0,283).

9. Заболеваемость, смертность и структура сердечно-сосудистой патологии (ССП) у детей в Кемеровской области и Российской Федерации / Ю. И. Ровда, С.А. Шмулевич // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2007. - №1. – С. 3-6. (0,209).

10. Нохрин, А.В. Диагностические критерии наиболее часто встречающихся врожденных пороков сердца и сосудов: тактика ведения и показания к хирургическому лечению / А.В. Нохрин, С.Г. Кокорин, Т.А. Кидун, И.Н. Сизова, Ю.И. Ровда, С.А. Шмулевич // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2007. - №2. – С. 19-28. (0,209).

11. Шабалдин, А.В. Роль материнских и отцовских HLA-DRB1* в детерминировании врожденных пороков сердца у детей / А.В. Шабалдин, А.В. Цепкина, С.А. Шмулевич, А.В. Понасенко, Л.Н. Игишева, Е.В. Шабалдина, О.В. Стержанова // **Фундаментальная и клиническая медицина.** – 2017. – №1. – с. 35-44. (ИФ нет).

12. Shabaldin, A.V. Role of Environmental and Genetic Factors in the Development of Hemodynamically Significant Congenital Heart Diseases in a Coal Mining Region / A.V. Shabaldin, S.A. Shmulevich, E.S. Anikeeva, A.V. Tsepokina, V.P. Potapov, E.I. Schastlivtsev // **Chemistry for Sustainable Development.** - 2016. - №4. - pp. 561-568. (0,556).

Патенты

13. Способ прогнозирования на прегравидарном этапе риска формирования септальных форм врожденных пороков сердца у плода / А.В. Шабалдин, М.В. Табакаев, А.В. Цепкина, С.А. Шмулевич; заявитель и патентообладатель ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний // **Патент на изобретение №2016111571** от 13.02.2017.

14. Электронный регистр врожденных пороков сердца / Л.Н. Игишева, А.В. Шабалдин, С.А. Шмулевич, И.Е. Джун; правообладатель ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний // **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015660991** от 24.08.2015.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПС	врожденные пороки сердца
ОРЗ	острые респираторные заболевания
КО	Кемеровская область
Т сн.	темп положительной тенденции
ТРЭК	Т-рецепторные эксцизионные кольца
ФР	физическое развитие
СОЭ	скорость оседания эритроцитов

