

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Кемеровский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

УДК: 616.12-007.24-053.2

**Шмулевич Светлана Александровна**

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

14.01.08 – педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д-р мед. наук, профессор Ю.И. Ровда

**Кемерово – 2018**

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	Стр.
ВВЕДЕНИЕ .....	4.
ГЛАВА I РОЛЬ ФАКТОРОВ МАКРО- МИКРОЭКОЛОГИИ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, В ТОМ ЧИСЛЕ В УСЛОВИЯХ ТИМЭКТОМИИ (аналитический обзор литературы) .....	12.
1.1 Эпидемиология врожденных пороков сердца у детей и подростков в мире и в Российской Федерации.....	12.
1.2 Вклад экологических, социальных, генеалогических, генетических и медицинских факторов в формировании врожденных пороков сердца	16.
1.3 Оценка иммунной реактивности у детей после радикальной коррекции врожденного порока сердца в сочетании с тимэктомией .....	22.
1.4 Заключение по аналитическому обзору литературы .....	28.
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30.
2.1 Этапы исследования.....	30.
2.2 Клиническая характеристика исследуемых групп.....	33.
2.3 Методы исследования.....	37.
2.4 Статистическая обработка данных и их оценка .....	45.
ГЛАВА III ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	49.
3.1 Распространенность врожденных пороков сердца у детей и подростков Кемеровской области.....	49.
3.2 Структура врожденных пороков сердца у детей и подростков Кемеровской области.....	55.
ГЛАВА IV РОЛЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ, СОЦИАЛЬНЫХ, ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В	60.

ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, ОТКЛОНЕНИЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ПОВЫШЕННОЙ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ	
4.1 Роль экологических, социальных, генеалогических и генетических факторов в формировании врожденных пороков сердца в Кемеровской области .....	60.
4.2 Особенности показателей Т-клеточного иммунитета у детей с врожденными пороками сердца .....	74.
4.3 Факторы риска развития отклонений в физическом развитии у детей после радикальной коррекции ВПС .....	83.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	92.
ВЫВОДЫ .....	101.
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	102.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	103.
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	105.
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	113.
БЛАГОДАРНОСТИ .....	134.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В настоящее время в Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, сохраняется тенденция к росту числа детей с врожденными пороками сердца (ВПС) [Бокерия Л.А., 2016]. Эта патология по-прежнему является ведущей причиной инвалидизации детей раннего возраста, а также причиной ранней смертности [Мирзаян, Э. И., 2010; Мирзаян, Э. И., 2011]. Рост показателя распространенности ВПС во многом зависит от достижений медицинской науки, доступности медицинской помощи населению [Шарыкин А.С., 2007]. Отмечается тенденция к увеличению в структуре ВПС удельного веса комбинированных пороков сердца [Тамазян Г.В., 2010; Богачева Е.В. и соавт. 2010; Демикова, Н. С., 2012].

В генезе ВПС следует говорить о сочетании социальных, наследственных, медицинских факторов, а также факторов окружающей среды (радиоактивное загрязнение местности) [Якубовская Е.Л., 2000; Мутафьян О.А., 2005; Артамонова Г.В., 2014; Ariane J. Marelli et al., 2007]. 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]. Потенциальный тератоген может действовать однократно или постоянно на всем протяжении эмбрионального развития. Учитывая, тенденцию к росту распространенности ВПС прогнозирование является одним из перспективных направлений, способствующих снижению вероятности развития пороков у плода.

Основным методом лечения пациентов с ВПС является хирургическая коррекция. В связи с этим, с практической точки зрения всех пациентов с ВПС можно разделить на три основные категории: пациенты, имеющие в анамнезе радикальную коррекцию ВПС (в сочетании с тимэктомией); пациенты, имеющие этап хирургического лечения с использованием рентгенэндоваскулярных и/или иных методов (без проведения тимэтомии); пациенты, ожидающие оперативное лечение. Противоречие состоит в том, что,

у части пациентов с ВПС после своевременно и адекватно выполненной радикальной коррекции в отдаленном послеоперационном периоде отмечаются признаки дисгармоничного физического развития и низкая инфекционная защита, проявляющаяся повышенным уровнем острой респираторной заболеваемости (ОРЗ), сокращением времени до первого эпизода ОРЗ в сравнении с детьми из популяции [Дегтярева Е.А., 2001; Mancebo et al., 2008; Rogier van Gent et al., 2011; Фроленко А.Л., 2011].

С научной точки зрения важно объяснить данную ситуацию системными причинами (эмбриофетопатия) и функционированием иммунной системы у пациентов после радикальной коррекции ВПС, сочетающейся с тимэктомией.

**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 [Галактионов В.Г., 2004; Шабалдин А.В., 2007; Алексеев Л.П. и соавт., 2007; Киселева А.Н. и соавт., 2014].

На протяжении последних 20 лет большое 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. Иммунологические изменения характеризовались 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]. Однако, в литературных источниках не встречаются работы по изучению многофакторного влияния на формирование ВПС у плода и течение отдаленного послеоперационного периода (физическое развитие) на примере ассоциативных связей. Отсутствие

исследований, посвященных изучению комплексного влияния факторов риска на формирование ВПС и клинико-иммунологические показатели у детей и подростков после радикальной коррекции порока, определило цель исследования.

**Цель исследования:** установить роль факторов риска на формирование врожденных пороков сердца у детей и подростков, их клинические показатели после радикальной коррекции порока 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 внешнесредовых факторов (радиоактивный цезий  $^{137}\text{Cs}$  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 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  $^{137}\text{Cs}$ .

Впервые доказана роль суммарного влияния экологических (цезий  $^{137}\text{Cs}$  в поверхностных слоях неповрежденных почв) и генетических (HLADRB1\*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 установлена связь 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  $^{137}\text{Cs}$  и степенью загрязнения цезием  $^{137}\text{Cs}$  поверхностных слоев неповрежденных почв.

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 врожденных пороков сердца 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.

#### **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  $^{137}\text{Cs}$  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 момент проведения радикальной коррекции ВПС; проживание родителей (до момента наступления настоящей беременности) на территориях с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ ; степенью загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ .

#### **Методология и методы исследования**

Исследование проведено в два этапа на клинических базах ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ с 2006 по 2012 г.г. и с 2013 по 2015 гг.

На первом этапе выполнено:

- одномоментное ретроспективное пассивное эпидемиологическое исследование детской популяции от 1 месяца до 17 лет, рожденных и проживающих на территории Кемеровской области, в ходе которого рассчитан



показатель распространенности ВПС, изучена структура ВПС.

- одномоментное не экспериментальное эпидемиологическое исследование случай контроль для оценки вклада в формирование ВПС уровня загрязненности поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ .

Второй этап исследования включал:

- ретроспективное когортное исследование клинико-анамнестическим методом через анкетирование матерей, в ходе которого отражались социальные и медицинские факторы родителей;

- когортное исследование методом случайной выборки с оценкой физического развития детей с ВПС, в том числе, имеющих в анамнезе радикальную коррекцию ВПС в сочетании с тимэктомией; субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови.

Объект исследования – популяция детей и подростков Кемеровской области. Предмет исследования: клинические, гемодинамические, лабораторные данные у ребенка с ВПС. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ.

**Степень достоверности результатов, и апробация материалов диссертации** Достоверность результатов исследования, выводы и рекомендации базируются на методических и методологических подходах с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных методов исследования, сравнительном многофакторном анализе показателей, статистической обработке полученных данных с использованием пакетов прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel 2007» и «Statistica for Windows 6.0» [StatSoft, США].

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., конференции Общественной палаты Кемеровской области «Чернобыль - 30 лет спустя» (Кемерово, 2016).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты диссертационного исследования, способ 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 Кемеровской области, 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.).

### **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** Опубликованные работы по теме диссертации: 14 работ в научных журналах, из них 12 статей в журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией РФ. Соискателю выдано Свидетельство на электронный регистр ВПС РФ, патент на изобретение «Способ прогнозирования на прегравидарном этапе риска формирования септальных форм врожденных пороков сердца у плода»

**Соответствие диссертации паспорту специальности** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.08 – «Педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пп. 1,5,9 Паспорта ВАК РФ 14.01.08 – «Педиатрия».

**Объем и структура диссертации** Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками и 33 таблицами. Библиографический список содержит 205 литературных источников, из них 120 отечественных и 85 иностранных, 25 % источники за последние 5 лет.

# **ГЛАВА 1. РОЛЬ ФАКТОРОВ МАКРО- МИКРОЭКОЛОГИИ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С ТИМЭКТОМИЕЙ (аналитический обзор литературы)**

## ***1.1 Эпидемиология врожденных пороков сердца у детей и подростков в мире и в Российской Федерации***

В последние годы в структуре сердечно-сосудистой патологии детского возраста имеет место тенденция увеличения удельного веса ВПС с тяжелой сердечной недостаточностью [25, 153]. Тенденция к увеличению рождения детей с ВПС отмечена в разных странах мира: Бразилии, Китае, Канаде и др. Ежегодно в среднем рождается 0,7 % детей с ВПС [59, 124, 128, 190, 201].

Среди детей первого года жизни ВПС по-прежнему занимают лидирующую позицию в формировании ранней инвалидизации [10, 23, 61, 65, 174] и в 15% случаев являются причиной неонатальной смертности [75, 95, 135]. Согласно данным Мирзаян Э.И. (2011) в структуре инвалидности доля врожденных аномалий системы кровообращения составляет 26% [64, 65].

Для оптимизации лечебной и диагностической помощи при пороках и аномалиях новорожденного ребенка во многих странах мира ведутся электронные регистры с регистрацией всех случаев, выявленных внутриутробно и постнатально пороков плода и новорожденного, в том числе и ВПС [38, 42, 52]. В РФ неоднократно вставал вопрос о создании общероссийского регистра врожденных пороков и аномалий развития плода и новорожденного ребенка, но этот проект так и не был реализован [38, 50, 73]. Открытие такого информационного портала остается актуальным, как для научных исследований, посвященных изучению влияния макроэкологии на популяционные процессы, так и для официальных лиц, принимающих решение при проведении сравнительной оценки адекватности и эффективности

проводимой медицинской помощи и профилактики в отношении врожденной патологии в отдельно взятом регионе России. Сравнительные региональные характеристики эпидемиологии врожденных пороков развития помогут установить новые тератогенные факторы микро и макроэкологии, а также совместно с генетическими исследованиями помогут разработать современные скрининговые программы для прегравидарного прогнозирования и пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода [14].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) на 1 января 2001 года в РФ распространенность ВПС соответствовала 591,6/100000 среди детей до 14 лет [88]. По данным Бокерия Л.А. и Гудковой Р.Г. (2015) показатель распространенности (накопленной заболеваемости) врожденных аномалий сердца и сосудов в РФ у детей до 14 лет в 2006 году составил 1105,8 на 100000 населения, у детей 15-17 лет – 705,8/100000. Для сравнения в 2014 году 1485,7/100000 и 1010,8/100000 соответственно [25, 41]. На территории Краснодарского края в 2005 году данный показатель у детей был на отметке 1058,0, на территории г. Омска в 2011 г. -  $1011,11 \pm 21,88$ , г. Саратов (2013 г.) – 1034,89 в перерасчете на 100000 детского населения. [19, 25, 41, 66, 93]. По результатам клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в Квебеке (Канада) популяционная частота ВПС регистрировалась на уровне 1189/100000 детского населения [124, 125].

Частота кардиальной патологии, характеризующаяся отношением числа детей с пороками сердца и сосудов к общему числу родившихся, составляет, приблизительно, 1 на 100 родившихся живыми детей [52]. По данным различных авторов ВПС обнаруживаются у 0,7-1,6% новорожденных [25, 32, 33, 42, 46] и колеблются от 3,23 до 16 на 1000 живорождённых детей [108, 112]. В зависимости от географического региона частота ВПС может подниматься до 13 промилле. По мнению Школьниковой М.А. (2008) по выявлению детей с ВПС Москва, где частота обнаружения этой патологии среди детей 1-го года жизни составляет 13-14 на 1000 родившихся живыми - единственный регион России, [112]. По данным патологоанатомических исследований среди всех

живорожденных детей, умерших на первом году жизни от врожденных аномалий, около 40-50 % умирает от врожденных пороков сердца [11, 69, 79, 175].

По данным исследований J.I.E. Hoffman и S.Kaplan (2002), проведенных в 50 странах распространенность ВПС колебалась от 4/1000 до 50/1000 живорожденных младенцев. Колебания показателей, вероятно, обусловлены характером исследований, которые могут быть выполнены на базе крупных медицинских центров или на небольших выборках, с использованием скрининга или без него [17, 153].

Наиболее распространенными являются пороки «большой пятерки»; дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), коарктация аорты (КА), транспозиция магистральных сосудов (ТМС), открытый артериальный проток (ОАП) и тетрада Фалло (ТФ), составляющие 70,6% всех критических состояний [108, 118, 153]. Интерес представляет структура ВПС по данным патологоанатомических исследований. На аутопсии у детей первой недели жизни преобладают синдром гипоплазии левого желудочка (ГЛЖ), ТМС, ТФ, стеноз и атрезия легочной артерии (СЛА/АЛА), перерыв дуги аорты. Частота ДМЖП, ДМПП относительно небольшая. В возрастной период 1 месяц - 1 год чаще встречаются ДМЖП, ТМС, атриовентрикулярная коммуникация (АВК), ТФ, пороки с обструкцией левого желудочка. По мере увеличения возраста меньше остается живых детей с комбинированными ВПС [13, 33, 108]. Структура ВПС у подростков представлена преимущественно умеренными клапанными стенозами, небольших размеров ДМЖП, ДМПП, ОАП, КоА [11].

Важной проблемой учета ВПС является создание единого методического подхода по учету. В настоящее время выделяют более 100 вариантов ВПС и их сочетаний. В международной классификации болезней 10 пересмотра МКБ-10 имеется 7 подразделов, посвященных ВПС: Q20-Q26. Эта классификация указывает на конкретный дефект или их сочетание в сердце. В настоящее время в повседневной практике педиатры продолжают пользоваться классификацией, основанной на распределении ВПС с учетом анатомических особенностей

порока и гемодинамических нарушений. Для этого используют упрощенное деление ВПС на 3 группы:

1. *ВПС бледного типа* с артериовенозным шунтом: ДМЖП, ДМПП, ОАП; АВК.
2. *ВПС синего типа* с веноартериальным шунтом: ТМС, ТФ, (АТК) и т.д.
3. *ВПС без сброса*, но с препятствием на пути кровотока из желудочков (стенозы легочной артерии и аорты) [108].

Деление пороков сердца на цианотические (синие) и нецианотические (бледные) условно, так как причиной цианоза может явиться, как веноартериальный шунт, так и смешение крови при сложных пороках (единый желудочек сердца, единое предсердие).

В Европейском союзе для кардиоторакальной хирургии применяют классификацию ВПС *Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC* (Приложение 1) [202]. Согласно данной классификации ВПС, пороки сердца двух первых групп можно отнести к тяжелым или критическим порокам, когда от проведенной операции в неонатальном или раннем постнатальном периоде зависит жизнь ребенка.

По данным европейского регистра врожденных пороков и аномалий развития плода (Eurocat) динамика врожденных пороков большой пятерки (ОАП не регистрируется в этом регистре) сохраняется постоянной в течение последних 7 лет (табл. 1) [124, 125, 138 160].

Таблица 1

Динамика ВПС в Европейском союзе на 10000 новорожденных детей

<b>ВПС</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>Totals</b>
Все ВПС	86,27	85,41	81,89	81,76	79,09	83,52	83,48	82,87
Тяжелые ВПС	18,98	19,29	19,66	19,76	19,35	19,37	22,94	19,82
ДМЖП	38,51	38,38	36,27	35,84	36,45	37,85	38,83	37,32
ДМПП	24,41	23,1	21,53	21,94	17,91	18,67	18,74	20,83
КА	3,38	3,28	3,65	3,48	3,14	3,29	4,13	3,45
ТМС	2,79	3,1	3,13	3,2	2,97	3	3,25	3,06
ТФ	2,78	2,69	2,77	2,96	2,9	3,11	3,43	2,94

Ведущей нозологической формой ВПС в Западной Европе согласно представленным данным (табл. 1) являются ДМЖП и ДМПП. Погодовая динамика этих ВПС имеет положительную тенденцию [160, 200].

Отсутствие Российского национального регистра ВПС не дает возможность объективно оценить динамику различных форм пороков сердца в РФ, в целом, и по отдельным регионам, в частности.

Таким образом, несмотря на то, что показатель распространенности ВПС сопоставим в Западной Европе и в РФ и, предположительно, имеет малую зависимость от особенностей факторов окружающей среды, изучение региональных показателей распространенности ВПС остается актуальным направлением. Кроме того, проведение совместного годового мониторинга частот ВПС и отдельных их форм, с одновременным мониторингом загрязнителей окружающей среды позволит выявить новые тератогенные факторы, специфично воздействующие на эмбриогенез сердца.

## ***1.2 Вклад экологических, социальных, генеалогических, генетических и медицинских факторов в формирование врожденных пороков сердца***

Интерес к тератогенному воздействию на сердечно-сосудистую систему плода достаточно высок. 90% пороков сердца имеют мультифакториальную природу, в их возникновении играет важную роль сочетанное воздействие факторов окружающей среды и наследственных факторов, хромосомных аномалий [11].

Согласно принципам тератологии, оценка тератогенного эффекта различных повреждающих факторов проводится с учётом времени и механизма воздействия тератогенна в период интенсивного формирования органов и систем плода [16].

Формирование сердца происходит в эмбриональный период онтогенеза. Основным период эмбриогенеза сердца уместается в 6 недель пренатальной жизни (со 2ой по 8ю неделю гестации) [129] (Рис. 1).



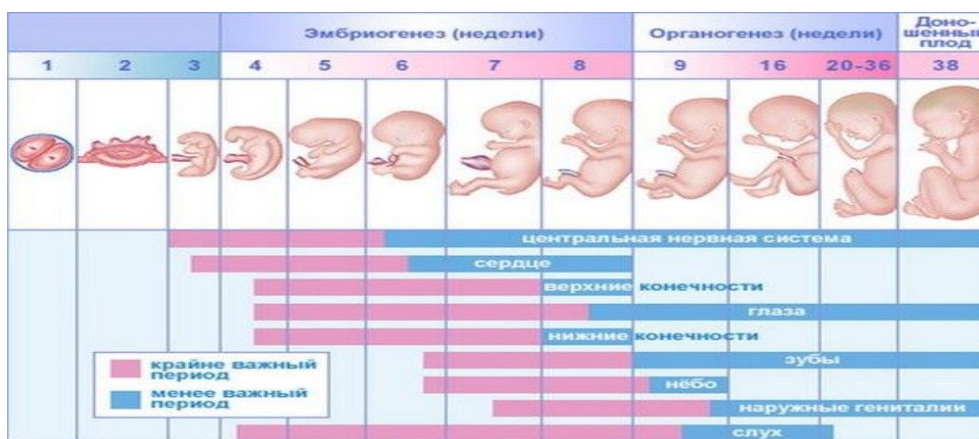


Рисунок 1 Основные периоды эмбриогенеза сердца человека

Критический период для формирующегося сердца составляет всего 2,5 недели, что является самым маленьким интервалом по отношению к критическим периодам эмбриогенеза других органов и систем организма. К концу 2-й недели эмбрионального развития в мезодерме зародышевого листка появляются скопления клеток, образующих кровяные островки, которые в дальнейшем превращаются в первичные сосуды. Рост первичной сердечной трубки происходит на 3-й неделе развития эмбриона.

**Разделение сердца на правую и левую половины** начинается с конца 3-й недели благодаря одновременному росту двух перегородок. На 5-й неделе из мышечной части первичного желудочка начинает развиваться *Межжелудочковая перегородка*. К концу 7-8-й недели сердце из двукамерного превращается в четырехкамерное [12, 152]. В этот период онтогенеза в качестве тератогена может выступить любое вещество или физический агент. Тератоген может действовать как однократно, так и в течение всего эмбрионального периода [16, 26, 55, 92].

Анализ литературных данных по проблеме этиологии ВПС позволяет выделить основные группы экзогенных факторов риска индуцирования тератогенеза. К ним относятся: экотоксиканты, образующиеся в ходе производства; вещества, принимаемые во внутрь (с водой пищей, лекарственными препаратами и т. д.); ионизирующее излучение (как однократное в критические периоды органогенеза, так и постоянное в небольших дозах); инфекционные агенты (активно персистирующие вирусы в

эмбриональный период) [11, 92]. Чувствительность к тератогену зависит от макро- и микроэкологического (микробиоценоз матери) воздействия на беременную женщину, генотипа матери и плода (генов отцовского происхождения), иммунных взаимодействий в системе «мать-эмбрион/плод» [108]. Важными факторами, предрасполагающими к формированию ВПС, являются: возраст матери; эндокринные нарушения у родителей; гестационные отеки и преэклампсия; угроза прерывания беременности; мертворождения в анамнезе; наличие в семье других детей с врождёнными пороками развития; социальный быт и жизненные приоритеты родителей (отсутствие регистрации брака и планового наблюдения женщин в женских консультациях) и др. Данные факторы могут обуславливать цепь событий, в том числе недостаточный контроль над соблюдением здорового образа жизни и питания во время беременности, приводящих к пролонгированному контакту с тератогеном [92].

Среди токсических веществ ведущая роль принадлежит этиловому спирту. Воздействие алкоголя на плод приводит к рождению ребёнка с эмбриофетальным алкогольным синдромом. В США эмбриофетальный алкогольный синдром встречается с частотой 1:800-2400 новорождённых, в некоторых европейских странах – 1:200-600 новорожденных. У матерей, страдающих алкоголизмом, поражается 30% детей [3, 142, 191]. Особо выраженное тератогенное действие на сердечно-сосудистую систему (ССС) он оказывает в критический период развития – в первые 3 месяца беременности. Так, при эмбриофетальном алкогольном синдроме чаще формируются ДМЖП, ОАП, ДМПП [3, 118].

Не вызывает сомнения факт вредного воздействия на плод никотина. По данным ВОЗ на 2008 г. удельный вес курящих женщин составлял 26,5% [85, 91, 170, 193]. Аналогичные показатели среди женщин в г. Москва. Среди курящих женщин северных регионов РФ высшее образование имеют всего 18,4%, среднее - 34,3% [86].

В работе Беспаловой Е.Д. в 87% наблюдений отмечалась комбинация факторов риска, но главная роль принадлежит мочеполовой инфекции и острой

вирусной инфекции в первом триместре беременности; носительству кардиопатогенных возбудителей: цитомегаловирус, хламидии, вирус Коксаки, стафилококковая инфекция, энтеровирус, токсоплазма [16].

К повреждающим факторам внешней среды, способствующим формированию ВПС, относятся воздействие на организм женщины в первом триместре беременности рентгеновского излучения и ионизирующей радиации [92, 126, 135, 169, 190]. Распространенность врожденных аномалий сердца у детей, предки которых были подвержены воздействиям радиации в промежуточных и малых дозах, составляет 55,1 на 1000 обследованных детей (2-го поколения потомков облученных лиц) [31]. Сложность заключается в том, что радиоактивные вещества, в малых дозах поступающие в организм матери надолго задерживаются в нем и проникая через плаценту являются облучающим фактором на протяжении всего внутриутробного развития плода [119, 190, 201]. Одним из источников радиоактивного загрязнения окружающей среды являются испытания ядерного оружия. Среди антропогенных радионуклидов, загрязняющих среду, внимания заслуживает радиоактивный цезий  $^{137}\text{Cs}$ , как один из источников внешнего и внутреннего облучения людей. Наиболее интересен  $^{137}\text{Cs}$  изотоп цезия, так как период его полураспада занимает 30 лет. [67, 97]. В организм человека нуклид проникает через органы дыхания и пищеварения, но основной источник поступления цезия в организм – продукты животного происхождения [30]. При проникновении в организм 80% цезия накапливается в мышцах, 8% - в скелете, 12% равномерно распределяется по тканям. **Основное количество цезия задерживается в сердечной мышце (52-75%), первоначальная концентрация изотопа в 7-10 раз выше, чем в скелеты мышц.** Элиминация нуклеида происходит преимущественно через почки и кишечник, однако значительное количество всасывается повторно в кровь в нижних отделах кишечника. Для человека биологический период выведения цезия  $^{137}\text{Cs}$  составляет 70 дней (данные Международной комиссии по радиологической защите). Дозы облучения зависят от плотности загрязнения территорий. Малые дозы

облучения не вызывают острых и хронических поражений, но в отдалённые сроки могут проявиться наследственными эффектами [30]. Цезий проникает через плаценту, чем старше эмбрион, тем большее количество нуклида накапливается в его органах. Цезий  $^{137}\text{Cs}$  токсичен одинаково при внешнем и внутреннем облучении. Территории граничащие с Чернобыльской зоной отчуждения при уровне Цезия  $^{137}\text{Cs}$  в поверхностных слоях почв более 40 Ки/км<sup>2</sup> считались закрытыми зонами, 15-30 Ки/км<sup>2</sup> – зоны постоянного контроля [30]. Радиационная обстановка на территории Томской области обусловлена 7 ядерными испытаниями. Основным источником радиоактивного загрязнения цезием  $^{137}\text{Cs}$  на территории Томской области является ЗапСибЦМС. При анализе проб аэрозолей в 2011 г. заметных изменений в уровнях, установленных «нормами радиационной безопасности НРБ 99/2011» [72, 83], радиоактивного загрязнения приёмного слоя атмосферы в Томской области по сравнению с прошлыми периодами не произошло. Средняя плотность загрязнения почв сельхозугодий области цезием в слое 40 см (усредненная за 5 лет) 50 мКи/км<sup>2</sup> (ниже нормативов) (для сравнения на территории Кемеровской области фоновым загрязнением считается уровень 65 мКи/км<sup>2</sup>) [72, 83, 115].

Генетическая вариабельность к действию потенциальных тератогенных агентов, может проявляться низким уровнем фермента эпоксидгидролазы у плода, с манифестацией фетального синдрома. При этом становится понятным, почему при одних и тех же воздействиях на беременных женщин не у всех возникают дефекты плода [8, 139, 141]. Если принять во внимание роль иммунных взаимодействий в системе «мать-эмбрион/плод» в формировании иммунной защиты против ксенобиотиков с тератогенным эффектом, то можно ограничиться исследованиями генов главного комплекса гистосовместимости (у человека HLA). Продукты этих генов появляются на клетках эмбриона на ранних сроках беременности [36, 123, 148]. В локусе HLA, расположенном на коротком плече 6 хромосомы, в положении 21.3, выделяют три класса: I класс детерминирует классические антигены, определяющие совместимость тканей (в этом же классе находятся и эмбриональные HLA, экспрессирующиеся

исключительно на клетках зародыша, эмбриона и в трофобласте); II класс (HLA-DR, HLA-DQ) содержит гены иммунного ответа (I $\gamma$  гены), продукты которых участвуют в презентации антигенов иммунорегуляторным T-лимфоцитам; III класс включает гены цитокинов и комплемента [36, 107, 123]. HLA является компактным генетическим локусом, уровень кроссинговера в нем не высок и это определяет неравновесное сцепление аллелей I, II и III классов. Таким образом, совместимость супругов по классическим и эмбриональным HLA, приводящая к репродуктивным потерям, может быть определена и по *HLA-DRB1\**. Типирование *HLA-DRB1\**, относящегося ко II классу локуса HLA, эффективно еще и с той позиции, что полиморфизм в этом гене определяет антигенный полиморфизм молекулы [107, 162]. Более того, принимая во внимание концепцию о генах иммунного ответа, находящихся в этом сублокусе, обсуждается вопрос о значимости каждого аллеля *HLA-DRB1\** в формировании различной иммунопатологии [159]. Типирование женщин и мужчин по гену *HLA-DRB1\** дает представление о потенциальной возможности материнской иммунной системы ограничить тератогенное влияние ксенобиотика на зародыш/эмбрион/плод, а также о детерминировании иммунных взаимодействий в системе «мать-эмбрион/плод (отцовский генотип)». Имеются данные о взаимосвязи спонтанного прерывания беременности, развития эмбрио- и фетопатий с определенными женскими аллелями и генотипами *HLA-DRB1\** [107, 123, 139].

**Выводы:** Кемеровская область является крупным индустриальным регионом РФ, где преобладают отрасли традиционной индустрии: угольная промышленность, химия, машиностроение и металлообработка; производство стройматериалов, и где имели место факты следов испытаний на Семиполатинском полигоне [97]. С учетом высокой экологической нагрузки на репродуктивное здоровье населения выявление факторов риска формирования ВПС является актуальной задачей. Выживаемость и качество жизни данной когорты детей, безусловно зависящие от структуры ВПС (первичных гемодинамических нарушений), своевременности оперативного лечения и

полноценности реанимационной помощи определяется функционированием всех органов и систем, в том числе иммунной системы. Об этом говорят факты, где не последнюю роль в неблагоприятном течении послеоперационного периода играют интеркуррентные инфекции, которые нередко определяют прогноз, в том числе и летальный.

### ***1.3 Оценка иммунной реактивности у детей после радикальной коррекции врожденного порока сердца в сочетании с тимэктомией***

В мировой практике кардиохирургия направлена на раннюю коррекцию ВПС, так как вмешательства при врожденной патологии у детей старше года могут быть менее эффективными, в том числе из-за развития легочной гипертензии. Кроме того, достаточно высокий удельный вес детей, оперированных по поводу ВПС, имеют относительно короткую продолжительность жизни или качество их жизни оставляет желать лучшего [183].

Часто, причиной высокого инфекционного индекса, развития летальных исходов в отдаленном периоде после радикальной коррекции является сниженная сопротивляемость к инфекции. Низкая инфекционная защита, вероятно, может быть связана с наличием иммунодефицитного состояния, обусловленного, как системными причинами (эмбриофетопатия), так и функционированием иммунной системы, в частности из-за удаления вилочковой железы (ВЖ) (тимуса). Радикальная коррекция ВПС связана с выполнением тимэктомии для улучшения визуализации структур сердца. Известно, что тимус является центральным органом иммунной системы, где происходят процессы созревания Т-лимфоцитов и формирование центральной толерантности [177, 192]. С этих позиций удаление тимуса, особенно в периоды новорожденности или младенчества, должно быть критичным для формирования Т-клеточного звена иммунной системы в постнатальном периоде. Иммунная система (ИС), является системой адаптации ребенка к различным факторам внешней среды. Функционирование ИС, в том числе ВЖ (тимуса) зависит также от качества органогенеза данных органов, тем более у

больных с фенотипическими проявлениями ВПС, где тератогенные факторы помимо воздействия на органогенез сердца могли воздействовать на закладку тимической ткани. Последнее обстоятельство важно с позиции оценки отправных функций ВЖ на ранних этапах развития ребенка (последний триместр, период новорожденности, первые три года жизни), когда эта железа наиболее активна. Результаты исследований, посвященных изучению клинико-иммунологических показателей у детей после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией отражают противоречивые данные [104, 157, 177].

### *Анатомо-физиологические особенности тимуса*

Вилочковая железа и костный мозг относятся к центральным органам иммуногенеза. Основополагающими работами по изучению функции ВЖ явились опыты английского патолога Miller (1961) и группы американских исследователей во главе с Good (1962), которые показали, что удаление ВЖ у новорожденных мышей приводит к их гибели [1]. При синдроме "ДиДжорджи (DiGeorge)" в связи с недоразвитием тимуса отсутствует одна из популяций Т-лимфоцитов. У детей с таким врожденным иммунодефицитом регистрировалась повышенная чувствительность к вирусным, грибковым и некоторым бактериальным инфекциям [90, 156].

Закладка тимуса происходит на втором месяце внутриутробного развития. Окончательное формирование железы заканчивается на 3-м месяце эмбрионального развития, а дальнейшее развитие приводит лишь к увеличению её объема и массы. К 10-й неделе эмбрионального периода лимфоидные клетки мигрируют из фетальной печени и костного мозга в тимус. [44]. Тимус располагается в верхнем отделе переднего средостения, непосредственно за грудиной, примыкая к ней своей передней поверхностью. В 70-81,6% он состоит из двух покрытых капсулой ассиметрично вытянутых в длину, уплощенных в переднезаднем направлении долей [1, 90]. Отдельные группы долек тимуса иногда встречаются в толще ткани ВЖ, в мягких тканях шеи и носят название добавочного, или аберрантного, тимуса [68, 94]. К моменту рождения тимус является самым крупным лимфоидным органом, а его

относительная масса – максимальной [47]. **Основной структурной единицей ИС является лимфоцит.** Постоянное число Т-лимфоцитов в течение жизни поддерживается благодаря поступлению Т-лимфоцитов из тимуса и гомеостатической пролиферации в периферическом отделе ИС.

### ***Оценка морфоструктурного статуса тимуса и его функций***

Длительное время распространенным методом исследования ВЖ являлся рентгенологический. Недостатками данного метода являлись лучевая нагрузка и зависимость результатов от некоторых технических условий (положение ребенка, глубина дыхания). На современном этапе наиболее информативным методом исследования ВЖ является ультразвуковое сканирование тимуса (УЗИ ВЖ). Методика проведения позволяет исследовать патологию тимуса у детей с первых дней жизни. При исследовании на УЗИ ВЖ выглядит как, образование средней эхогенности [68, 117].

В доступной литературе имеются публикации по использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ) [145]. Данный метод неинвазивный, дает возможность получать трехмерное изображение. Визуализация при МРТ позволяет получать почти анатомическое изображение ВЖ. Недостатком данного метода исследования является наличие лучевой нагрузки, необходимость в седации пациента, высокая стоимость оборудования и его эксплуатации, что ограничивает применение его в педиатрической практике.

Иммунитет является главным фактором устойчивости организма к инфекции. Реализация факторов риска частых острых респираторно-вирусных инфекций возможна при снижении иммунологической реактивности организма. Существует мнение о том, что повышенная инфекционная заболеваемость служит основным клиническим проявлением всех форм иммунодефицита. Рядом авторов при исследовании клеточного иммунитета у «часто болеющих» детей отмечена лимфопения и снижение количества всех популяций лимфоцитов, в том числе лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> в сравнении с показателями здоровых детей [37, 40, 98, 131, 164].



На сегодняшний день существуют единичные работы по изучению иммунологических показателей у детей с ВПС, в том числе до оперативного лечения. Имеются указания на более выраженную иммуносупрессию у детей со сформировавшимся пороком «синего» типа (ТФ) [136]. У данной категории пациентов отмечено значительное снижение в пуле количества зрелых Т-лимфоцитов фенотипа CD3-клеток, как в относительном, так и в абсолютном количестве. Количество лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторными свойствами (CD4) и CD5<sup>+</sup>клеток, несущих их лиганды к В-лимфоцитам, тоже снижалось как в относительных, так и в абсолютных значениях [136, 172].

Результаты многочисленных экспериментальных исследований на животных не оставляют сомнений в том, что ВЖ оказывает формирующее влияние на развитие всей лимфоидной системы в целом. Для животных, подвергнутых удалению тимуса в неонатальном периоде характерны признаки Wasting-синдрома, или синдрома истощения, характеризующегося отставанием в росте, дистрофическими изменениями кожи. Кроме того, удаление тимуса у новорожденных грызунов нарушает формирование лимфоидной ткани [1].

В доступной литературе имеется небольшое количество данных по изучению иммунологических параметров, в том числе изменений периферического отсека Т-клеток в результате тимэктомии при проведении различных хирургических вмешательств. Сравнительному анализу подвергались пациенты, имевшие тотальную или субтотальную (менее 90%) тимэктомию при хирургическом лечении ВПС. Ряд авторов отмечали прогрессирующую лимфопению, которая характеризовалась значительным снижением CD3<sup>+</sup> лимфоцитов [44, 104, 166, 184]. У пациентов с тотальной тимэктомией отмечено достоверное уменьшение наивных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток. [158, 186]. При анализе CD8 подмножеств, более выраженное снижение происходило в популяции наивных Т-лимфоцитов, имеющих маркеры CD45RA, CCR7 и CD27. Однако существуют и противоположные данные, так в работе Wells WJ et al. (1998) не обнаружено различий в пропорциях CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов [178].

При изучении ассоциации уровня лейкоцитов и нейтрофилов от времени проведения тимэктомии Brearley et al. (2003) отмечали значительное снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов у детей, которым тимэктомия проведена в первые 3 месяца жизни [158]. Максимальные иммунологические изменения у пациентов, оперированных по поводу ВПС отмечены даже после частичной тимэктомии в ближайшем послеоперационном периоде [44, 104, 168].

Вклад тимуса в пополнение популяции периферических Т-лимфоцитов характеризуется численностью фракции Т-клеток – недавних эмигрантов из тимуса – RTE (от recent thymic emigrants). Впервые в 1990 г. термин «недавние эмигранты из тимуса» использовали австралийские исследователи Kelly K. and Scollay R. Под RTE авторы понимали меченные флюоресцеином изотиоцитатом клетки, которые обнаруживались в тимусе через 16 часов после введения. Эти клетки являются промежуточной стадией развития Т-лимфоцитов между одинарно положительными  $CD4^+CD8^-$  и  $CD4^-CD8^+$ -лимфоцитами и периферическими наивными  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитами (позже получившими обозначение MNT-клетки – от mature naïve T-cells) [137]. Дополнительным доказательством принадлежности данных клеток к ряду RTE является снижение их числа в ходе возрастной инволюции тимуса и после тимэктомии [120]. В качестве надежных маркеров  $CD4^+$  RTE человека могут быть использованы молекулы CD31 [131, 164]. Данные молекулы используются тимоцитами при миграции между клетками сосудистого эндотелия. ТРЭК формируются в процессе перестройки генов Т-клеточного рецептора, когда часть генетического материала вырезается, замыкается в кольцо и служит маркером Т-клеток, недавно эмигрировавших из тимуса. В связи с этим уровень ТРЭК рассматривают, как показатель функциональной активности тимуса – его способности продуцировать Т-лимфоциты. Наиболее высокое содержание TREC во фракции  $CD4^+CD45^+RACD31^+$  [167, 204, 205]. Снижение численности RTE происходит при акцидентальной (случайной) инволюции тимуса (преходящее опустошение тимуса); в ответ на стресс; введение глюкокортикоидов; при воздействии ионизирующей радиации [40,

120]. Снижение интенсивности тимопоэза, характеризующееся уменьшением численности тимоцитов, отражается в снижении уровня TREC. В настоящее время для оценки лимфопоэтической функции тимуса используются преимущественно 2 метода: вышеобозначенный - определение содержащихся в цитоплазме Т-клеток кольцевых молекул ДНК (T cell receptor excision circles, TREC) [104] и оценка экспрессии маркеров CD31 на поверхности CD4<sup>+</sup>CD45 RA<sup>+</sup> (RTE -от recent thymic emigrants) [131, 164].

Что касается долгосрочных наблюдений, то значительное снижение иммунологических показателей у пациентов с тотальной тимэктомией отмечено в первые 6 месяцев после вмешательства. При отсутствии ткани ВЖ ожидается непрерывное снижение уровня TREC [198]. По данным ряда авторов, полная элиминация TREC после тотальной тимэктомии у детей происходит через 3,8 года [104, 151, 166, 168, 199]. Вероятность того, что истинное снижение TRECs является результатом снижения функции тимуса, подтверждается тем фактом, что через 6 лет после частичной тимэктомии у пациентов данный показатель был ниже, чем TRECs у пациентов, которые не имели тимэктомию [199].

Так как, тимэктомия приводит к иммунологическим изменениям возникает вопрос, насколько увеличивается риск острой респираторной инфекции у пациентов с тотальной тимэктомией. Одни авторы в работах указывают на отсутствие существенных отличий в частоте заболеваний органов дыхания у пациентов с тотальной тимэктомией и без тимэктомии по истечении первого года после операции и недостоверной тенденции к сокращению времени между удалением тимуса и началом первой инфекции ( $p > 0,05$ ), другие отмечают увеличение времени (дни) на «борьбу» с инфекцией ( $p < 0,01$ ). По данным литературы нет указаний на случаи заболеваний потребовавших интенсивной терапии из-за иммунологических осложнений, а также указаний на смертельные исходы. Тем не менее, частота госпитализаций в группе пациентов с тотальной тимэктомией, связанной с такими заболеваниями как:

бронхит и пневмония была значительно выше в сравнении групп пациентов с частичной и тотальной тимэктомией [151, 168].

#### ***1.4 Заключение по аналитическому обзору литературы***

Анализ литературных данных, посвященных роли факторов микро-макроэкологии в формировании ВПС и влияния тимэктомии в ходе радикальной коррекции ВПС на заболеваемость острой респираторной инфекцией показал взаимосвязь онтогенетических событий.

Первый этап связан с риском формирования ВПС у семейной пары. Как следует из данных литературы, макро- и микроэкология, а также социальный быт влияют на формирование ВПС, но особое значение имеет генетический полиморфизм в супружеской паре, определяющий иммунные взаимодействия в системе «мать-эмбрион/плод», и через это, ограничивающий тератогенез. Одним из ключевых высоко полиморфных генетических локусов, ответственных за эти события, является HLA. Не однократно указывалось, что в популяциях имеет место ассортативность по HLA, которая направлена на элиминацию совпадения супружеской пары по «патологичным» HLA аллелям и генотипам [107]. Комплексного исследования этих событий и ассоциаций аллелей *HLA-DRB1*\* в семейных парах, имеющих детей с ВПС в Кемеровской популяции не проводилось.

Важным фактором макроэкологии является загрязнение окружающей среды радиоактивными веществами, в том числе, и вследствие ядерных испытаний. Доказано, что территория КО подверглась радиоактивному загрязнению в результате ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. Вклад этого компонента в формирование ВПС в КО не изучался.

Тимус - основное место Т-клеточного лимфопоэза в пренатальном и раннем постнатальном периоде. Сохраняется ли эта функция только в тимусе неизвестно, так как наследственный синдром Ди-Джорджи, связанный с гипоплазией тимуса, не приводит к полному исчезновению из крови Т-лимфоцитов. Дети с этим наследственным иммунодефицитом жизнеспособны и могут дожить до пубертатного возраста [176]. Основная функция тимуса

связана с формированием центральной толерантности к аутоантигенам. Этот процесс обеспечивается индуктивным микроокружением, пролиферацией тимоцитов на молекулярном уровне, V(D)J рекомбинациями в  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$  цепях Т-клеточного рецептора (ТКР). При этих рекомбинациях формируются иссеченные из генов ТКР внехромосомные ДНК кольца, обозначаемые, как T-cell receptor excision circles – TRECs. В субпопуляции лимфоцитов периферической крови с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$  уровень sjTREC незначительно ниже, чем в тимоцитах [131, 164]. Приведенные результаты исследований указывают на то, что  $CD31^+$  наивные Т-хелперы можно рассматривать в качестве одной из самых слабо дифференцированных популяций, сравнительно недавно покинувших тимус Т-клеток [120]. С этих позиций проведенный анализ субпопуляции  $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$  у детей после тимэктомии можно сопоставить с ранее выполненными работами по анализу уровней TRECs в лимфоцитах периферической крови [104].

Надо отметить, что вопрос о формировании Т-клеточного иммунодефицита у детей с ранней тимэктомией остается открытым [186]. Учитывая, что ряд исследователей показали полноценное функционирование тимуса в зрелом возрасте [144; 161], тимэктомия в периоде новорожденности или в первые месяцы жизни может прерывать еще сохраняющийся процесс формирования центральной толерантности на аутоантигены. Необходимо выяснить приводит ли удаление тимуса к дефициту регуляторных Т-лимфоцитов тимического происхождения и нарушению физиологического иммунопоэза, проявляющегося сниженной устойчивости к инфекциям.

Остается вопрос о роли многофакторного влияния на формирование ВПС у детей и течение отдаленного послеоперационного периода после оперативного лечения. Решение этих актуальных вопросов позволит улучшить модель оказания медицинской помощи детям с ВПС, а также откроет перспективы разработки новых методов прегравидарной (на этапе планирования семьи или беременности) профилактики ВПС.

## Глава II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Этапы исследования

Исследование включало период с 2006 по 2015 гг. и проводилось в два этапа. *Основными клиническими базами для проведения исследования явились:* отделение детской кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера имени Л.С. Барбараша» (ГБУЗ КО «КОККД им. Л.С. Барбараша»); отделения острых респираторных вирусных инфекций и детской гематологии, иммунологическая лаборатория Государственного Автономного Учреждения Здравоохранения Кемеровской области клинической больницы; клинические базы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровского государственного медицинского университета» Минздрава России (ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ); ООО «Современные медицинские технологии» (амбулаторно-поликлинический прием врача иммунолога-аллерголога).

Объект исследования – популяция детей и подростков с ВПС, родившихся и проживающих на территории КО, состоящих на диспансерном учете детских кардиологов и/или педиатров на январь 2012 г. (выборка 5879 человек). В ходе исследования для решения поставленных целей и задач формировались группы детей.

На первом этапе исследования с 2006 по 2012 гг. проведено **одномоментное ретроспективное когортное эпидемиологическое** исследование детской популяции от 1 месяца до 17 лет с целью изучения распространенности и структуры ВПС, **одномоментное не экспериментальное эпидемиологическое исследование случай контроль** для оценки вклада в формирование ВПС уровня загрязненности поверхностных слоев почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ . Используются данные официальной

медицинской статистики Департамента здравоохранения КО о случаях рождения или выявления детей с ВПС. Для решения поставленных задач автором совместно с научным руководителем разработана отчетная форма (анкета) для детской кардиологической службы КО в соответствии с критериями, включенными в перечень МКБ 10 раздела, нормативными документами местного уровня (приказ ДОЗН №24 от 01.01.2000 г.) (Приложение 2). В разделах отчетной формы представлены демографические показатели, информация о количестве детей и подростков с ВПС, состоящих на диспансерном учёте, впервые зарегистрированные случаи ВПС в отчетном году, структура пороков, методы реабилитации детей. Оценка частоты ВПС базировалась на данных официальных форм статистического учета (025-2/у «Статистический талон для регистрации заключительных диагнозов» и/или 025-12/у «Талон амбулаторного пациента»). Отчетные формы по детской кардиологической службе заполнялись главными детскими кардиологами или педиатрами территорий. Исследование проводилось на территории Кемеровской области, охватывая 33 территориально - административных района (17 городов, 16 сельских регионов). Всего проанализировано 27102 извещения о наличии у детей ВПС. Референтной группой явились дети из популяции по РФ.

- **Критериями включения в эпидемиологическое исследование** с целью изучения распространенности ВПС являлись все случаи уточненных клинических диагнозов ВПС, согласно классификации МКБ 10 раздела.

- **Критериями исключения из эпидемиологического исследования** явились все случаи неуточненных клинических диагнозов и все известные случаи об эмигрантах из других стран, а также снятие диагноза при динамическом обследовании.

На **втором этапе** в период 2013-2015 гг. в ходе **ретроспективного когортного исследования** под наблюдением находились 188 детей с ВПС, госпитализированных в отделение детской кардиологии (ОДК) ГБУЗ КО «КОККД им. Л.С. Барбараша. Для достижения поставленных задач проведено:

- сплошное ретроспективное когортное исследование клинико-анамнестическим методом через анкетирование матерей, в ходе которого отражались социальные и медицинские факторы родителей;

- когортное исследование методом случайной выборки с проведением генетического типирования родителей по гену *HLA-DRB1*;

- когортное исследование с оценкой физического развития, частоты острой респираторной заболеваемости и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови.

Включение детей в исследование осуществлялось с письменного информированного согласия родителей или иных законных представителей, одобренного комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ (выписка из протокола № 57/К от 09.12.2009), локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ об участии их детей в научном исследовании по теме «Разработка перспективных моделей оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения (ОКС, периферический атеросклероз, ВПС, ППС), в том числе разработка медицинских информационных систем прогнозирования и управления рисками сердечно-сосудистых заболеваний на основании эндогенных (генетических и биохимических) и экзогенных (аэрополлютанты) показателей».

С 2015 года информация о детях с ВПС вносилась в электронный регистр пациентов с врожденными пороками сердца (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015660991, от 24 августа 2015 года). В регистре отражались социальный статус родителей, их здоровье, особенности течения настоящей беременности, наследственная отягощенность по ВПС, клинические особенности постнатальной жизни. Разработанный регистр предназначен для дальнейшего сбора информации о детях с ВПС.

Для оценки вклада экологических, социальных, генеалогических, генетических факторов на формирование ВПС были разработаны анкеты для родителей (Приложение №3). Всем детям, вошедшим в исследование, проводился системный анализ истории болезни (Ф №003/4) и амбулаторной



карты (Ф№112). На каждого ребенка заполнялась индивидуальная карта (Приложение 4), где регистрировалась частота острой респираторной заболеваемости с назологической структурой.

***Критерии включения в группы второго этапа исследования:***

- 1) наличие ВПС (не зависимо от указаний на оперативное лечение ВПС);
- 2) возраст от 1 месяца до 17 лет (госпитализация в ОДК ГБУЗ КО «КОККД им. Л.С. Барбараша осуществляется с возраста 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 (признаков декомпенсации) 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

**2.2 Клиническая характеристика исследуемых групп**

*Основную группу* составили 188 детей с ВПС, находившихся на госпитализации в ОДК ГБУЗ КО «КОККД им. Л.С. Барбараша с целью

определения показаний к оперативному лечению ВПС, коррекции медикаментозной терапии сердечной недостаточности, а также для диагностики нарушений ритма сердца после оперативного лечения ВПС. С целью оценки вклада социальных и медицинских (возраст детей на момент радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией) факторов на физическое развитие и уровень острой респираторной заболеваемости в послеоперационном периоде, основную группу детей разделили на три подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия оперативного лечения ВПС, методики использованной при оперативном вмешательстве. Характеристика обследованных групп детей представлена в таблице 2.

Таблица 2

## Характеристика исследуемых групп

Группы		Характеристика	n
Основная	I подгруппа	Дети, имеющие в анамнезе этап хирургического лечения ВПС (радикальная коррекция в условиях ИК) в сочетании с тимэктомией.	104
	II подгруппа	Дети, имеющие в анамнезе оперативное лечение по поводу ВПС без тимэктомии (в том числе с применением рентген-эндоваскулярных методик).	46
	III подгруппа	Дети с ВПС, не имеющие в анамнезе оперативное лечение.	38
Итого			188
Группа сравнения		Дети из популяции Кемеровской области отобранные методом случайной выборки.	49

По возрастному и половому составу группы были сопоставимы.

Распределение детей в исследуемых группах представлено в таблицах 3, 4.

Распределение больных в исследуемых группах по возрасту и полу на момент включения в исследование.

Параметр	Основная группа (n = 188)			Группа сравнения (n = 49)
Пол:				
- мужской	101 (53,72%)			26 (53,06%)
- женский	87 (46,27%)			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	53 (50,96%)	24 (52,17%)	25 (65,78%)	
- женский	51 (49,03%)	22 (47,82%)	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: данные представлены в виде M±m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка, n – число наблюдений, p – уровень значимости различий. Применен U – критерий Манна Уитни.				
<b>Клинико-anamnestическая характеристика больных в исследуемых группах</b>				
	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, в месяцах	13,75 [14,25-3,0]	15,38 [19,5-11,25]	*	*
Временной промежуток от момента оперативного лечения, в месяцах	37,21 [55,5-14,0]	46,00 [66,75-23,25]	*	*
Объем тимуса, см <sup>3</sup>	0,28±0,48	15,94±0,10	20,39±0,49	19,79±1,29
Примечание: данные представлены в виде M±m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка, n – число наблюдений, p – уровень значимости различий. LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ – нижняя граница межквартильного интервала.				

Таблица 4

Возрастная характеристика детей основной группы на момент включения в исследование.

Основная группа (n = 188)	Возрастные категории больных (лет)				
	До 1 года	1 – 3	4 – 7	8 - 17	Всего
	5 (2,65%)	83 (44,14%)	61 (32,44%)	39 (20,74%)	188 (100%)
	Средний возраст (лет)				
	0,9±0,15	2,6±0,54	4,8±0,75	9,2±2,71	7,41 ± 1,23
	До 5 лет		Старше 5 лет		
	114 (60,6%)		74 (39,4%)		188 (100%)
	Средний возраст (лет)				
	2,78±1,21		7,39±1,56		
Примечание: данные представлены в виде M±m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка, n – число наблюдений					

Распределение нозологических форм ВПС основной группы детей согласно МКБ 10 представлено в таблице 5.

Согласно данным представленным в таблице 5 в структуре ВПС наибольший удельный вес имели дети с ДМЖП и ДМПП (Q.21.0 – 22,34% и Q.21.1 – 17,02%, соответственно), а также пороки и аномалии развития крупных артерий (Q.25.0 – 20,21%).

Таблица 5

Распределение различных форм ВПС согласно МКБ 10 в основной группе

МКБ 10	Абс. число	Уд. вес, %	МКБ 10	Абс. число	Уд. вес, %	МКБ 10	Абс. число	Уд. вес, %
Q.20.0	2	1,06	Q.21.1	32	17,02	Q.23.0	7	3,72
Q.20.1	2	1,06	Q.21.2	5	2,66	Q.23.3	1	0,53
Q.20.2	4	2,13	Q.21.3	11	5,85	Q.24.8	1	0,53
Q.20.3	7	3,72	Q.22.0	3	1,60	Q.25.0	38	20,21
Q.20.4	2	1,06	Q.22.1	7	3,72	Q.25.1	9	4,79
Q.20.5	4	2,13	Q.22.4	1	0,53	Q.26.2	3	1,59
Q.20.9	1	0,53	Q.22.5	3	1,60			
Q.21.0	42	22,34	Q.22.8	3	1,60			

Таблица 6 отражает распределение ВПС у детей основной группы согласно классификации Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC (Приложение 1) [202].

Таблица 6

Распределение ВПС у детей основной группы согласно классификации Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC

Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC (NDHD)	Абсолютное число	Удельный вес, %
1	13	6,91
2	26	13,83
3	36	19,15
4	79	42,02
5	34	18,09

Примечание: Диагнозы для NDHD: 1 - Стенотические или обструктивные пороки левого сердца. 2 - Стенотические или обструктивные пороки правого сердца. 3 - Пороки с перегрузкой правого желудочка. 4 - Пороки с перегрузкой левого желудочка. 5 - Комбинированные ВПС.

В педиатрической практике продолжает использоваться классификация (Белоконь Н.А, 1987), где все ВПС делятся на «синие» и «бледные», а также с

малокровием и полнокровием большого и малого кругов кровообращения [12, 13]. Основную группу дополнительно разделили на два больших кластера: «синие ВПС» (ТФ - Q.21.3, АЭ - Q.22.5 и ТМС - Q.25.0), «бледные» ВПС (ДМЖП - Q.21.0 и ДМПП - Q.21.1). Распределение детей основной группы согласно данной классификации, выглядит следующим образом: «бледные» ВПС – 147 детей (78,19%), «синие» ВПС – 41 человек (21,81%).

### 2.3. Методы исследования

**Эпидемиологический метод** оценки распространенности ВПС в популяции детей КО использован на 1-м этапе исследования. Проведен расчет показателя распространенности ВПС (общее число зарегистрированных случаев в текущем периоде, ранее установленных и впервые выявленных в пересчете на 100 тысяч детского населения); среднемноголетнего показателя распространенности (отношение суммарного числа всех обращений по поводу ВПС за изучаемый период к численности детского населения, деленное на количество периодов наблюдения); показателя темпа прироста (убыли), выраженного в процентах. Для построения модели прогнозирования показателя распространенности ВПС у детей в РФ на 2011 год использовался расчет параметров (а, b) для конкретной функциональной зависимости методом наименьших квадратов (МНК) и его модификацией. Суть МНК состоит в поиске параметров модели тренда, минимизирующих отклонения расчетных значений от соответствующих значений исходного ряда. Проводилась оценка погодовой динамики ВПС.

Для оценки вклада экологических факторов в формирование ВПС впервые был учтен уровень загрязненности поверхностных слоев неповрежденных почв КО радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ , как дополнительный макроэкологический фактор тератогенеза [115], так как КО входит в число регионов, подвергшихся радиоационному воздействию, вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. Проведенные радиологические исследования поверхностных слоев неповрежденных почв в КО выявили территории с «высоким» уровнем их загрязнения радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  (Рис. 2) [97,115].

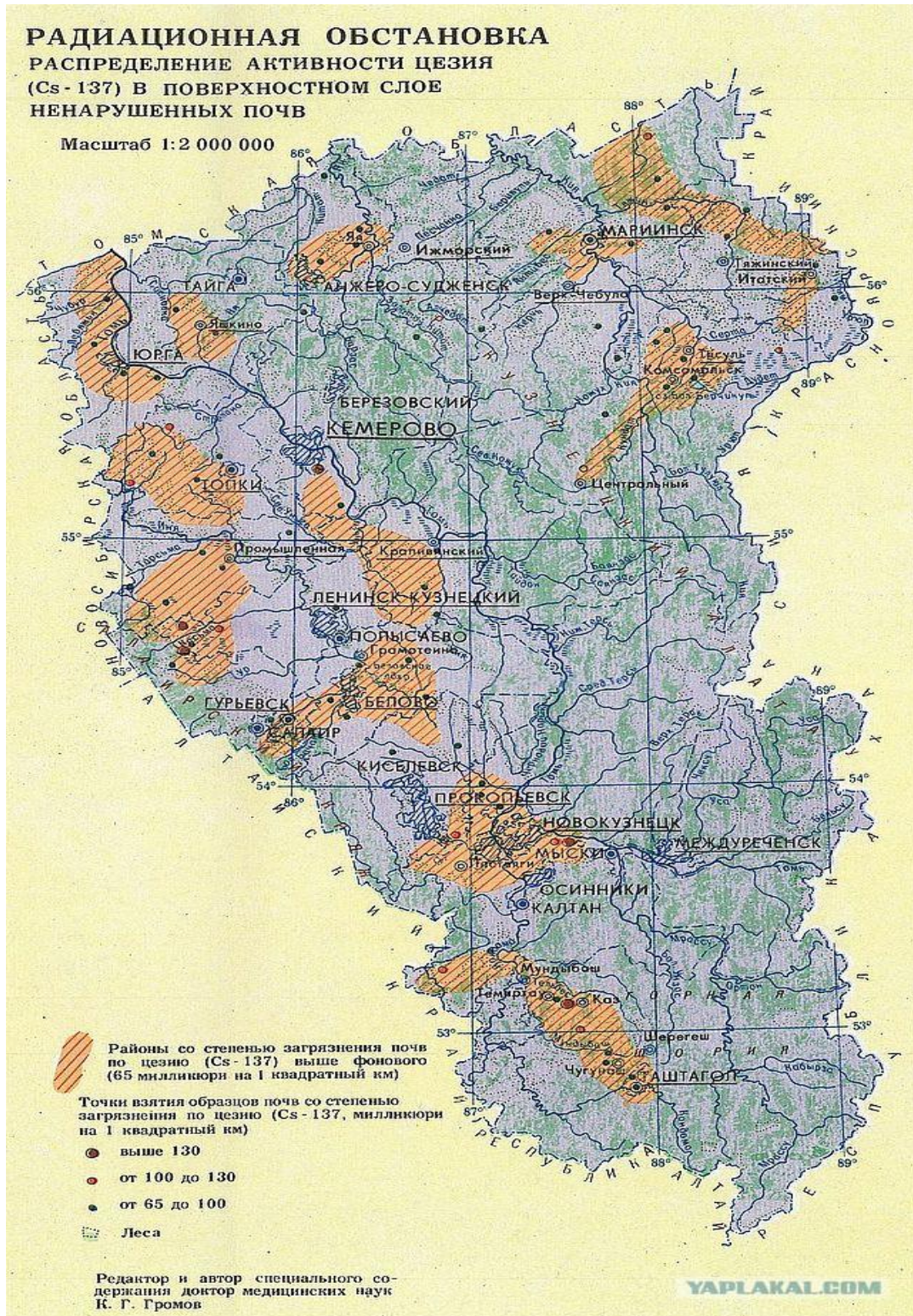


Рисунок 2 Экологическая карта Кемеровская области «Распределение активности цезия  $^{137}\text{Cs}$  в поверхностном слое ненарушенных почв» (1:500 000)

В ходе исследования использованы материалы экспедиционных работ Объединенного института геологии, геофизики и минералогии [115].

Ионизирующее излучение способное индуцировать тератогенез может рассматриваться, как дополнительный макроэкологический фактор в КО. Проведено ранжирование, каждому району КО присвоено ранговое место в соответствии с уровнем загрязненности поверхностных слоев неповрежденных почв цезием  $^{137}\text{Cs}$ : 0 ранг – территории с фоновым загрязнением поверхностных слоев неповрежденных почв цезием  $^{137}\text{Cs}$  (менее 65 Ки/км<sup>2</sup>), 1 ранг - территории с низким загрязнением поверхностных слоев неповрежденных почв цезием  $^{137}\text{Cs}$  (65 - 100 Ки/км<sup>2</sup>), 2 ранг - территории с высоким загрязнением поверхностных слоев неповрежденных почв цезием  $^{137}\text{Cs}$  (более 100 Ки/км<sup>2</sup>) [115].

Согласно целям и задачам исследования на 2-м этапе исследования детям основной группы проводили обследование в момент госпитализации в ОДК ГБУЗ КО «КОККД им. Л.С. Барбараша, в группе сравнения при проведении профилактического осмотра при оформлении в дошкольные учреждения, школы, санатории.

**Клинико-anamнестический метод**, реализованный через анкетирование родителей (Приложение 3) и заполнение индивидуальных карт на каждого ребенка (Приложение 4) с отражением частоты острой респираторной заболеваемости и нозологических форм. Основные разделы анкеты отражали: социальные аспекты жизни родителей (образование, вредные привычки, профессиональные вредности, этажность проживания во время беременности, территорию проживания на момент беременности и т.д.), состояние их здоровья (хронические заболевания органов и систем организма), наследственную отягощенность по ВПС и другим заболеваниям; акушерско-гинекологический анамнез; особенности течения настоящей беременности; течение перинатального и раннего постнатальных периодов.

При анализе постнатального периода у детей основных подгрупп были учтены следующие критерии: особенности вскармливания (естественное, смешанное, искусственное); особенности вакцинации (отсутствие, неполная, полная); особенности профилактики фоновых заболеваний (рахита и

железодефицитной анемии) и прочее (Приложение №5). Во всех основных подгруппах и группе сравнения выделяли детей с лимфопролиферативным синдромом (наличие более шести пальпируемых групп лимфатических узлов), учитывали массу тела и длину тела при рождении. Анализ по вышеописанным критериям показал отсутствие отличий в группе сравнения и в основных подгруппах. Аутоиммунных заболеваний в исследуемых группах не зарегистрировано. Данные представлены в приложении №6.

**Общий анализ периферической крови у детей** – забор венозной крови проводился доступными методами, оценка результата - стандартными методиками на аппарате Hemolucis (Китай) однократно при поступлении. Сразу после забора крови проводили оценку количества эритроцитов и тромбоцитов, содержания гемоглобина, подсчет общих лейкоцитов и их популяций (лейкоцитарная формула).

**Молекулярно-генетическое типирование родительского гена HLA DRB1\***. У всех родителей детей из основной группы и группы сравнения забирали венозную кровь. Выполняли сепарацию лейкоцитов, из которых выделяли геномную ДНК с помощью метода фенол – хлороформной экстракции [124]. Образцы ДНК растворяли в 10 mM Tris/1 EDTA, pH 8.0 и хранили при -20° С. Для типирования гена HLA DRB1\* использовали коммерческую тест-систему HLA-ДНК-ТЕХ (фирма "НПФ ДНК-технология", Россия). Для амплификации участка, определяющего полиморфизм гена HLA DRB1\*, (в 3 экзоне) проводилась ПЦР в стандартном буфере, содержащем следующие компоненты: 1 мкл 10 x Taq-буфер, 1 мкл раствор олигонуклеотидных праймеров, 0,25 мкл раствор термостабильной Taq-полимеразы, 1 мкл раствор dNTP, 1 мкл матрицы ДНК, 10x Taq-буфер. Буфер для проведения реакции амплификации состоял из: 166 mM сульфата аммония, 660 mM трис HCl pH 8,8 при 25°C, 25 mM хлористого магния, 0,1% твина-20, 1 мг/мл БСА или 0,1% желатина. К 6,6 мл 1М трис HCl буфера добавляли 3,3 мл 1М раствора сульфата аммония, 100 мкл 10% твина-20, 12,5 мкл 2М раствора хлористого магния и 500 мкл раствора БСА (20мг/мл). 10-кратный буфер



разливали по 1 мл в пластиковые пробирки и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до года. Двухэтапную полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) проводили на амплификаторе "Терцик" ("НПФ ДНК-технология", Россия) по программам, рекомендованным производителем набора. Детекцию продуктов амплификации проводили при помощи электрофореза в 3% агарозном геле (рис. 3).

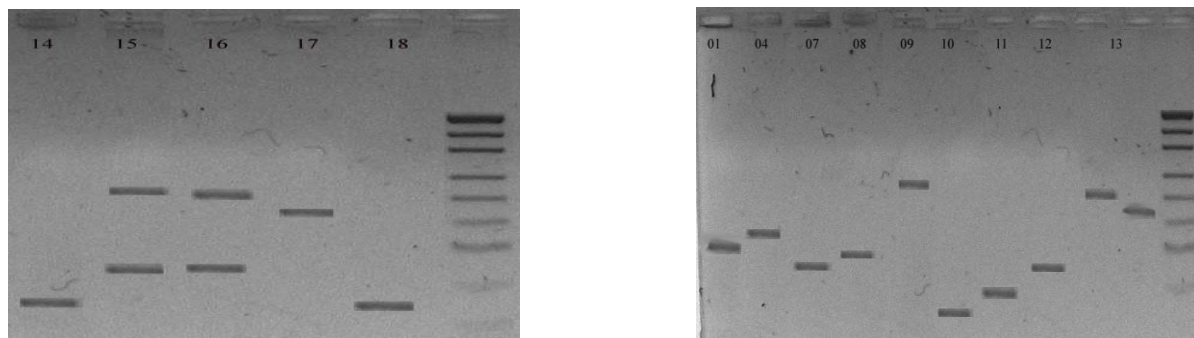


Рисунок 3 Электрофорез продуктов амплификации гена HLADRB1\* в 3% агарозном геле

*Оценку субпопуляции Т-лимфоцитов* проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 с программным обеспечением СХР (Beckman Coulter, USA) с помощью определения экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов (CD): CD3, CD4, CD45RA, CD31– которые выделяли из периферической крови. Для проведения иммунофенотипирования Т-лимфоцитов применяли четырехцветную комбинацию конъюгированных моноклональных антител в реакции прямой иммунофлуоресценции, используя антиCD3-PC7, антиCD4-PC5, антиCD45RA-PE, антиCD31-FITC (Beckman coulter, USA). Для снятия результатов был разработан протокол проточной цитофлуориметрии, отраженный в рисунках. Подготавливали 4 окна (соответствуют рисункам 4, 5, 6, 7). На рисунке 4 показано гейтирование облака лимфоцитов (V область), выделенных по их размеру (прямое (малоугловое) светорассеяние - forward scatter - FS) и по внутриклеточной организации (боковое светорассеяние - side scatter - SS).

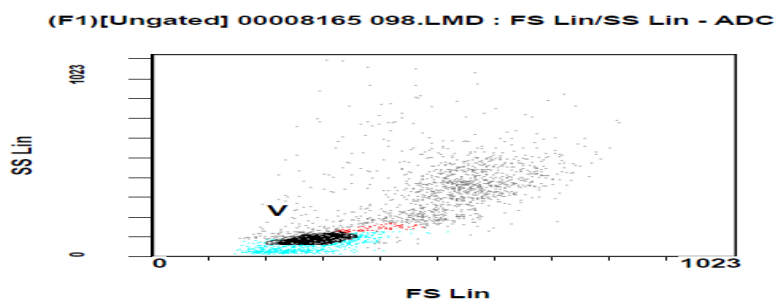


Рисунок 4 Гейтирование мононуклеаров по размеру клетки (FS) и внутриклеточной организации (SS).

Следующее окно (рис. 5) было связано с выделенной областью V (первичное гейтирование лимфоцитов) и отражало распределения лимфоцитов по особенностям экспрессии CD3 (CD3-PC7) и CD4 (CD4-PC5). Для дальнейшего исследования гейтированы лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (область J). В этом окне отражается относительное содержание CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов (%), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup> (%), CD3<sup>-</sup>CD4<sup>-</sup> (%) и CD3<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> (%). Последняя субпопуляция является моноцитами, попавшими в гейт V. Как видно из рисунка 5 этих клеток менее 1%, что указывает на чистоту первичного выделения лимфоцитов по их размеру и внутриклеточной организации.

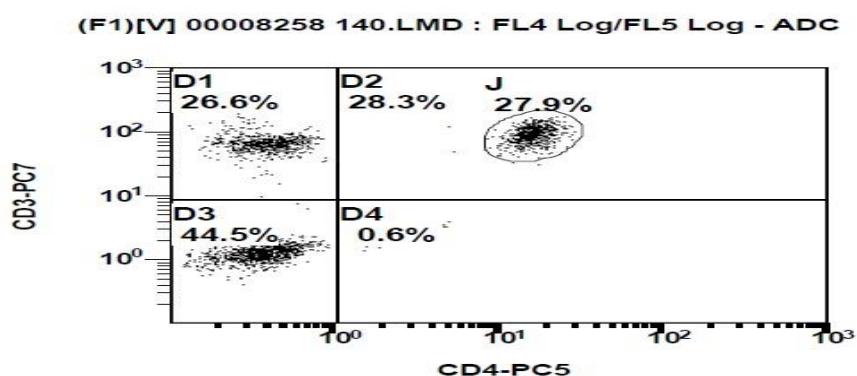


Рисунок 5 Субпопуляции лимфоцитов экспрессирующий CD3 и CD4 маркеры дифференцировки.

В третьем окне (рис. 6) показано распределение Т-лимфоцитов с маркерами дифференцировки CD4 и CD45RA. Это окно связано с гейтом J (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и поэтому указанное в нем процентное содержание CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>CD45RA<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup> и CD4<sup>-</sup>CD45RA<sup>-</sup> отражает содержание этих

субпопуляций относительно  $CD3^+CD4^+$ . Интересующей субпопуляцией являлась  $CD4^+CD45RA^+$ , которая в этом окне также выделялась (гейт L).

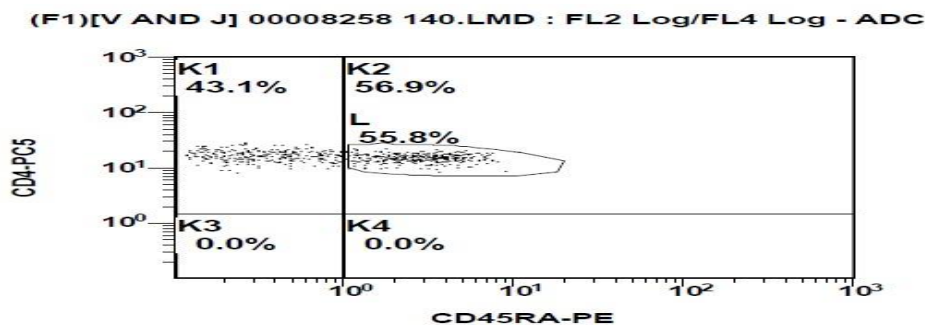


Рисунок 6. Субпопуляции Т-лимфоцитов хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) экспрессирующий CD4 и CD45RA маркеры дифференцировки.

В конечном четвертом окне (рис. 7) представлены субпопуляции наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом  $CD4^+CD45RA^+$ , так как это окно связано с гейтом L. Как видно из рисунка в области G2 представлены лимфоциты, экспрессирующие CD31 ( $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$ ) – тимические наивные Т-лимфоциты хелперы, а в области G1 неэкспрессирующие этот маркер ( $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^-$ ) – центральные наивные Т-лимфоциты хелперы. Так же из рисунка видно, что в областях G3 и G4 клеток не обнаружено. Это указывает на чистоту первично выделенных лимфоцитов и на правомочность полученных результатов.

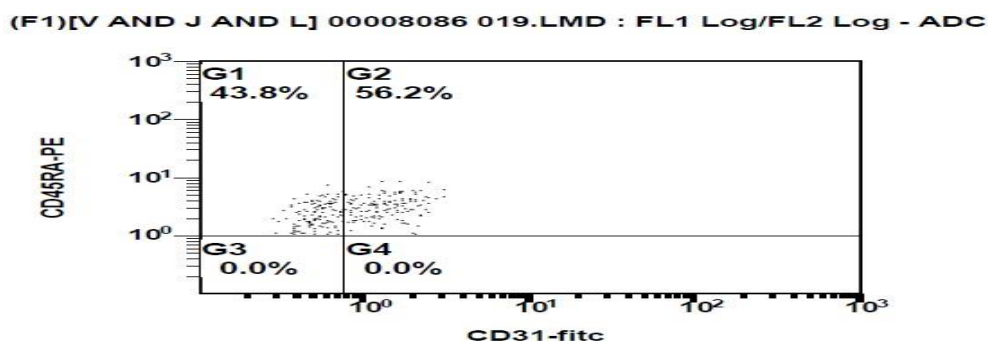


Рисунок 7. Субпопуляции наивных Т-лимфоцитов хелперов ( $CD4^+CD45RA^+$ ) экспрессирующий CD45RA и CD31 маркеры дифференцировки.

*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 Bazso, 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).

*Ультразвуковое исследование вилочковой железы* С целью изучения морфометрических параметров ВЖ всем детям, вошедшим в исследование, проводилось УЗИ тимуса по стандартной методике на УЗИ-аппарате «Philips» с использованием линейного педиатрического датчика 5 МГц. Пациенты в возрасте до 12 месяцев укладывались на спину с запрокинутой головой, для детей старшего возраста исследование проводилось в положении «сидя» или «стоя». Изучение размеров ВЖ на УЗИ осуществлялось серией поперечных сканирований в области верхних отделов грудины с помощью транс- и парастернального доступов. Расчет объема и массы ВЖ проводился по методике предложенной Воеводиным С.М. (1989) по формуле  $V=A \times B \times C \times 0,504$ , где V- объем железы (см<sup>3</sup>), А— максимальный показатель длины (см), В - максимальный показатель ширины (см), С – максимальный показатель толщины (см) [34]. **Объем:** максимальный переднезадний размер\*длина\*ширина\*0,504. **Масса:** максимальный переднезадний размер\*длина\*ширина\*0,704

*Эхокардиографическое исследование* проводилось с целью визуализации структур сердца с помощью аппарата «Philips» педиатрическим линейным датчиком 5 МГц методом двухмерной эхокардиографии с цветным доплеровским сканированием. В ходе исследования оценивали анатомические, линейные характеристики камер сердца, наличие препятствия кровотоку и/или остаточные шунты.

*Электрокардиография* проводилась в 12 отделениях с помощью аппарата Nihon Kohden CardioFax M (Япония) по стандартной методике.

Дизайн исследования представлен на рисунке 8.

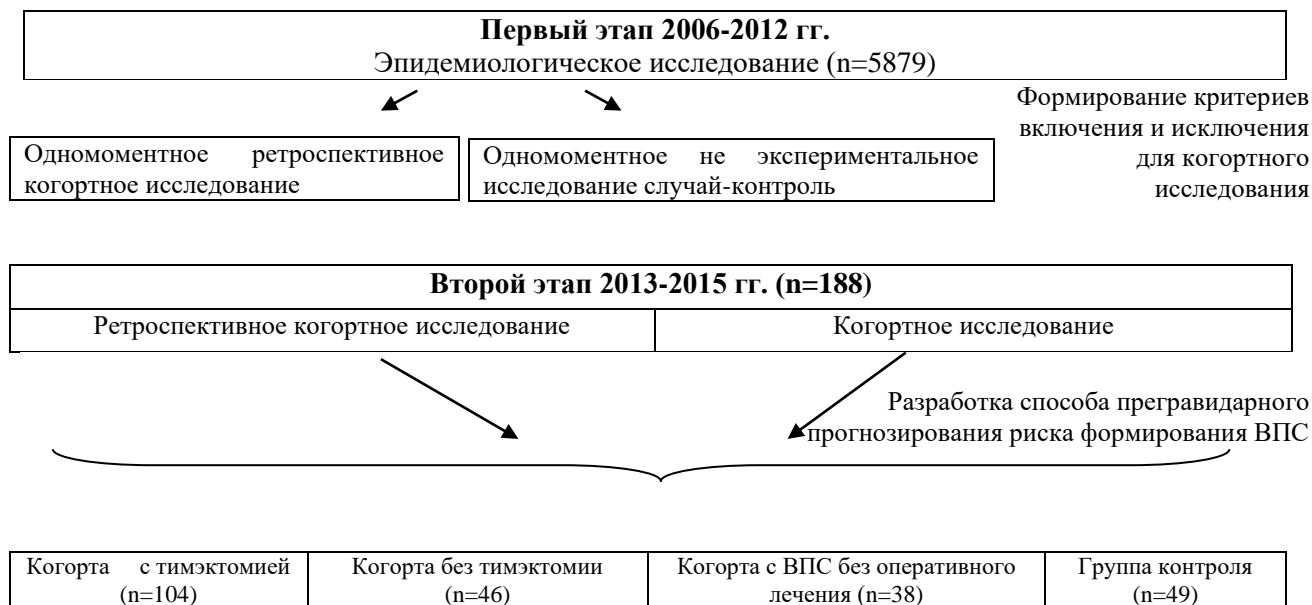


Рисунок 8. Схема дизайна исследования

## 2.4. Статистическая обработка данных и их оценка

*На первом этапе исследования* анализ исходной информации проводился с использованием возможностей программы Microsoft Excel – 2007 для создания электронных таблиц, включающих данные по территориям области, характеристики групп пациентов. Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica v. 7.0 for Windows». При анализе эпидемиологических данных основным показателем являлся показатель распространенности ВПС у детей 0-17 лет. Данный показатель характеризует относительную частоту случаев ВПС среди детского населения в определенный период.

Для отображения тенденции изменения данных использовался регрессионный анализ. Добавление линии тренда к диаграмме представляет собой геометрическое отображение средних значений, полученное с помощью математической функции. Линия тренда получается наиболее точной, когда ее аппроксимация ( $R^2$ ) близка к единице [71, 84]. Анализ многолетней

динамики показателей включал: оценку показателя распространенности в анализируемом году, изучение многолетней тенденции.

Выявление основной тенденции изучаемого явления вне влияния «случайных» факторов позволяет определять закономерности изменений явления. Для объективной количественной оценки динамики изучаемого явления выравнивание динамического ряда показателей осуществлялось методом наименьших квадратов. Для обобщенной количественной оценки тенденции распространенности использовался показатель, именуемый средним темпом прироста (снижения) ( $T_{\text{пр.сн.}}$ ), выраженный в %. Для сравнения достоверности различий двух показателей тенденций использовался расчет и сравнение доверительных интервалов. Интервальная оценка указанных показателей при уровне доверия 95% составляла величину  $P \pm tm$ .

**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 доверительный интервал (CI) при 95%-ном уровне значимости. Считали ассоциацию положительной если OR был больше 2. Для анализа ассоциации *HLA-DRB1*\* с количественными, патогенетически значимыми признаками, проводили сравнение средних значений уровней метрических показателей у носителей различных генотипов с помощью непараметрических тестов Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни.

Для каждого количественного признака проводилось изучение характера распределения тестами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В работе использовались подходы описательной статистики. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего арифметического значения ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего ( $m$ ). При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы ( $Me$ ), а также 25 и 75 квартилей ( $Q_{25} - UQ$  и  $Q_{75} - LQ$ ). Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента ( $t$ -критерия) при уровне статистической значимости менее 0,05. 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 ( $\chi^2$ ). Сила связи между изученными признаками в случае параметрического распределения признаков определялась при помощи коэффициента корреляции Пирсона, а при непараметрическом распределении — Спирмена.

Для проведения математического моделирования последовательно применяли: факторный анализ, множественную регрессию (линейную и логистическую) и метод «дерева классификации». Факторный анализ (метод главных компонент) использовали для сокращения числа независимых переменных – предикторов (клинических, иммунологических, и генетических, всего более 100 показателей). Число выделяемых факторов определяли при помощи критерия Кайзера. Величины факторных нагрузок идентифицировали после варимакс-нормализованного способа вращения факторов. Для построения математической модели зависимости целевой переменной (масса тела и рост/длина тела) от нескольких предикторов (клинических, иммунологических и генетических) применялся линейный и логистический регрессионный анализ (стандартная модель). В качестве метода

прогнозирования риска формирования отставания в физическом развитии после оперативного лечения ВПС использовали логистическую регрессию, на основе которой было получено уравнение вероятности риска формирования (от 0 до 1) этого состояния в после операционный период. Результаты считали достоверными при ошибке менее 5%, что соответствует медико-биологическим исследованиям [56].

Для оценки вероятности отрицательного и положительного результатов исследования были использованы методы чувствительности (Se) и специфичности (Sp). В клинике тест с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат отрицательный (показывает долю действительно болеющих людей в обследованной популяции). Специфичность – мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни.

Чувствительность= $a/(a+c)$  Специфичность= $d/(b+d)$ , где, а – больные, выявленные с помощью теста (истинно положительные), b – здоровые, имеющие положительный результат (ложно положительные), с – больные, не выявленные с помощью теста (ложно отрицательные), d – здоровые, имеющие отрицательный результат теста (подлинно отрицательные).



## ГЛАВА III ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

### 3.1. Распространенность врожденных пороков сердца у детей и подростков Кемеровской области

В главе представлены данные анализа всех случаев ВПС у детей и подростков от 0 до 17 лет, рожденных и проживающих на территории Кемеровской области за период с 2006 по 2012 гг.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) на 1 января 2001 года в РФ распространенность ВПС соответствовала 591,6/100000 среди детей до 14 лет [88]. Для сравнения на рисунке 9 представлены данные по территориям РФ [87]. Обращает на себя внимание значимый размах в показателях.

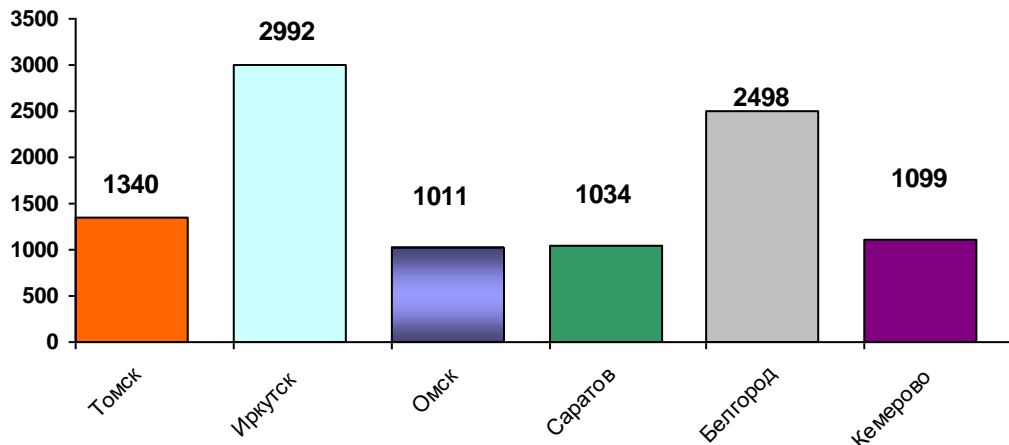


Рисунок 9 Показатели распространенности ВПС у детей на территориях городов РФ (на 100 тыс. детского населения)

По данным эпидемиологического исследования среди детей КО от 0 до 17 лет на январь 2012 года ВПС зарегистрированы у 5879 человек. Показатель распространенности ВПС составил 1099,10 на 100000 детского населения (95% CI [1070,58;1127,62]). При этом 83,95% (4871 человек) - жители городов области (показатель распространенности ВПС 1084,66/100000; 95% CI [1053,74:

1115,58]) и 16,05% (1008 человек) жители сельских регионов (показатель распространенности ВПС 1174,65/100000; 95% CI [1101,09:1248,21]). Погодовая динамика данных показателей в КО и в РФ представлена на рисунке 10.

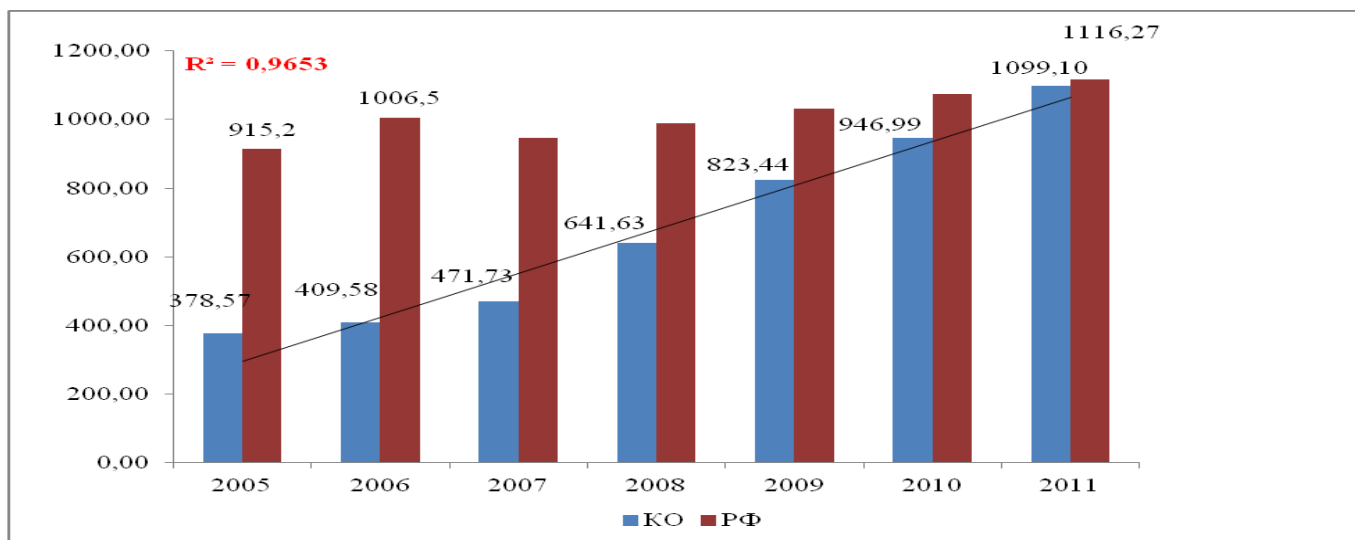


Рисунок 10 Показатели распространенности ВПС детей 0-17 лет в КО и в РФ в динамике (2006-2012 гг.; на 100 тыс. детского населения)

По КО отмечен рост показателя распространенности ВПС с 2006 года в 2,4 раза в сравнении с данными по РФ. На период окончания данного этапа исследования показатель по РФ составил 1116,27/100000 тыс. (2011 г.) и вошел в доверительные границы для показателя КО (95% CI [1070,58:1127,62]), что дает основание с уверенностью 95% говорить об отсутствии статистических различий по уровню распространенности ВПС у детей КО и по РФ. Для анализа тенденции и закономерности целесообразно в дальнейшем рассчитывать показатели только для ВПС.

Рисунок 11 отражает динамику распространенности ВПС по гендерному признаку.

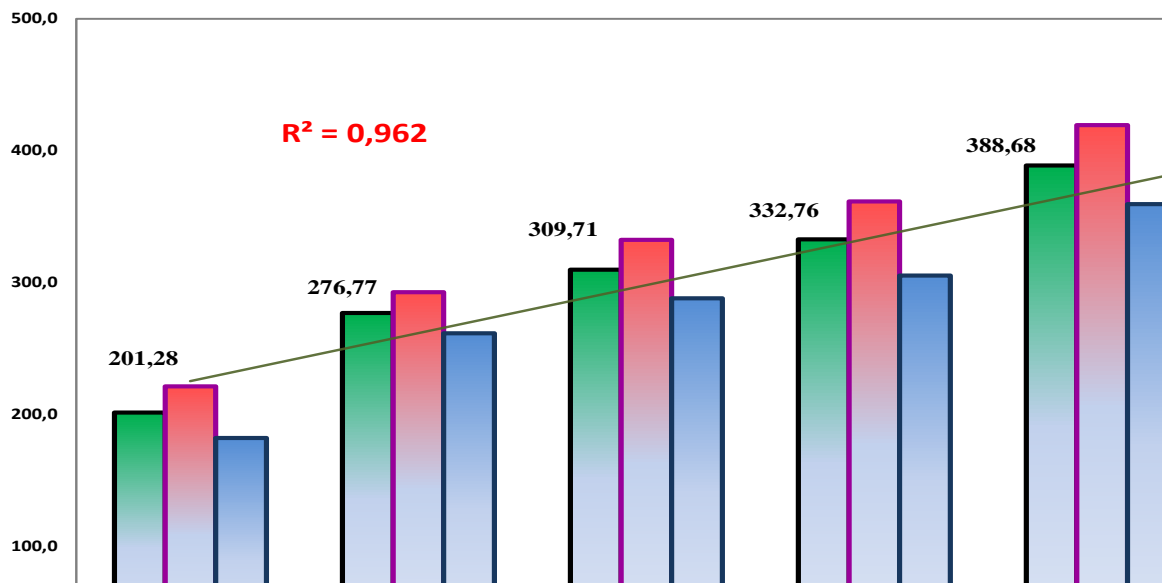


Рисунок 11 Показатели распространенности врожденных пороков сердца детей 0-17 лет в Кемеровской области в динамике (2006-2012 гг.; на 100 тыс.)

Согласно полученным результатам, среднемноголетний показатель распространенности ВПС по КО за период наблюдения составил 334,33 на 100 тыс. детского населения ( $^0/_{0000}$ ) (95% CI [319,11;349,55]) и имел выраженную тенденцию к увеличению в динамике (Т сн. = + 10,88%). У девочек данный показатель в 1,11 раз выше (девочки –  $341,71^0/_{0000}$ , мальчики –  $308,15^0/_{0000}$ ), однако достоверно значимых статистических различий не получено (средний темп прироста у девочек Т сн. = + 11,03 %, против Т сн. = + 10,59 % у мальчиков;  $p=0,2387$ ).

Среднемноголетний показатель распространенности ВПС для городов области составил  $322,35^0/_{0000}$  95% CI [315,75;348,95],  $p<0,05$ ; имея выраженную тенденцию к увеличению (Т сн. = + 10,54%). Из 16 городов достоверно значимые отличия выявлены для 4-х. Наиболее высокий показатель зарегистрирован в г.Калтан  $538,53^0/_{0000}$ , 95% CI [360,66;762,46],  $p<0,05$ ; в тоже время самый низкий - на территории г. Таштагол –  $155,66^0/_{0000}$  95% CI [88,71;225,33],  $p<0,05$ ; данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

Характеристика относительной частоты и 95%CI ВПС у детей 0-17 лет проживающих в городах области

Территория	Среднегодовалый показатель распространенности	[CI 95%]	p
Анжеро-Судженск	361,1	[276,23:458,61]	
Березовский	442,1	[324,84:582,53]	
Белово	358,79	[292,81:432,75]	
Кемерово	371,64	[334,32:410,82]	
Калтан	538,53	[360,66:762,46]*	p<0,05
Киселевск	228,48	[168,69:295,38]*	p<0,05
Ленинск-Кузнецкий	442,15	[358,04:536,1]	
Междуреченск	322,69	[251,46:400,91]	
Мариинск	250,23	[170,02:350,45]	
Мыски	378,6	[267,12:510,13]	
Новокузнецк	354,46	[320,09:391,04]	
Осинники	324,82	[230,0:439,25]	
Прокопьевск	351,36	[296,23:410,58]	
Полысаево	467,92	[316,89:649,3]	
Юрга	486,95	[384,23:603,19]*	p<0,05
Таштагол	150,66	[88,7:225,33]*	p<0,05
Города	322,35	[315,75:348,95]	

Примечание: \* - показатель достоверен с доверительной вероятностью 95%;  
p – (двусторонний точный критерий значимости)

Для сельских районов КО среднегодовалый показатель распространенности ВПС составил 359,71 на 100 тыс. детского населения 95%CI [339,16:380,26], p<0,05. Из 17 территорий сельской местности достоверные различия получены для двух административных округов: Чебулинский и Юргинский районы (табл. 8).

Таблица 8

Характеристика относительной частоты и 95% CI ВПС у детей 0-17 лет проживающих в районах области

Территории	Среднегодовалый показатель распространенности	[CI 95%]	p
Гурьевский	239,23	[152,02:350,28]	
Беловский	287,83	[179,76:422,15]	
Ижморский	357,69	[178,56:619,06]	
Крапивинский	374,53	[230,22:546,09]	
Кемеровский	389,99	[271,44:525,34]	
Красный брод	266,45	[109,17:477,12]	
Ленинск-кузнецкий	331,13	[197,2:494,71]	
Новокузнецкий	234,39	[152,29:336,25]	
Промышленновский	321,97	[228,13:433,81]	

Прокопьевский	301,67	[186,59:442,63]	
Тисульский	232,66	[119,92:374,15]	
Топкинский	423,58	[305,69:561,29]	
Тяжинский	248,71	[144,88:389,18]	
Чебулинский	525,73	[308,09:792,98]*	p<0,05
Юргинский	179,25	[81,96:327,15]*	p<0,05
Яйский	203,46	[91,61:365,65]	
Яшкинский	206,84	[116,49:328,66]	
Районы	359,71	[339,16:380,26]	
Примечание: * - показатель достоверен с доверительной вероятностью 95% p – (двусторонний точный критерий значимости)			

Оценка погодовой динамики распространенности ВПС на территориях городов КО с 2006 по 2012 гг. представлена в таблице 9.

Таблица 9

Показатели погодовой распространенности ВПС  
на территориях городов Кемеровской области среди детей 0-17 лет  
(2006-2012 гг.; на 100 тыс. детского населения)

Территория	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Ср. мн.	Т сн., %
Ан-Судженск*	142,75	254,86	328,81	380,69	392,38	491,33	571,43	361,1	17,78
Березовский	418,92	375,87	420,44	423,65	424,42	486,00	591,53	442,1	5,9
Белово*	249,10	310,61	348,94	341,93	382,95	389,86	516,59	358,79	9,79
Кемерово	354,21	344,66	399,27	363,24	477,62	319,23	347,63	371,64	0,08
Калтан	426,36	476,00	567,49	553,62	618,17	469,34	658,74	538,53	4,87
Киселевск	181,08	190,77	219,42	214,25	191,26	292,48	326,00	228,48	9,43
Л-Кузнецкий*	272,75	342,80	371,81	404,19	471,22	520,08	755,27	442,15	15,08
Междуреченск	256,89	397,47	257,38	263,59	330,25	347,25	415,37	322,69	4,93
Мариинск*	177,91	184,04	209,80	272,79	285,85	285,48	345,33	250,23	11,09
Мыски*	224,55	308,43	343,68	286,14	429,81	497,85	576,84	378,6	14,26
Новокузнецк*	244,28	252,20	291,86	337,11	409,70	429,97	449,67	354,46	11,28
Осинники	316,27	286,98	309,30	352,56	264,81	430,82	339,85	324,82	3,41
Прокопьевск*	193,49	272,11	260,44	336,25	457,46	519,28	443,50	351,36	14,52
Полысаево*	368,27	350,16	416,42	519,60	516,07	545,32	569,49	467,92	8,32
Юрга	323,79	442,15	505,99	477,21	502,77	518,30	665,19	486,95	8,54
Таштагол*	81,52	106,35	123,94	125,37	166,55	216,62	241,70	150,66	17,51
Города в целом	264,51	305,97	335,94	353,26	395,08	422,45	488,38	364,41	10,54
								U=36 p>0,05	U=2 P*<0,05
Примечание: * территории с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв цезием <sup>137</sup> Cs, p<0,05 - статистическая значимость различий. Применен U критерий Манна – Уитни.									

Согласно представленным данным минимальные темпы прироста ВПС отмечены для г. Осинники (Т сн. = + 3, 41%), максимальные для г. Анжеро-Судженск (Т сн. = + 17,78%). Отрицательной тенденции (уменьшение ВПС) не выявлено. Для города Кемерово показатель стремился к нулю (Т сн. = + 0,08%).

Значимые различия в показателях дали основание предположить наличие специфических региональных макроэкологических факторов. Проведен анализ прироста ВПС по городам КО в зависимости от загрязнения поверхностных слоев почв цезием  $^{137}\text{Cs}$ , результаты отражены в таблице 10.

Таблица 10

Темпы прироста ВПС в городах Кемеровской области в зависимости от загрязнения поверхностных слоев почв радиоактивным Цезием  $^{137}\text{Cs}$ .

Территории с загрязнением поверхностных слоев неповрежденных почв $^{137}\text{Cs}$	Содержание Цезия $^{137}\text{Cs}$ в поверхностных слоях почв (Ки/км <sup>2</sup> )	Средний темп прироста %	Территории без загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв $^{137}\text{Cs}$	Содержание Цезия $^{137}\text{Cs}$ в поверхностных слоях почв (Ки/км <sup>2</sup> )	Средний темп прироста %	p
Прокопьевск	100-130	14,02	Березовский	< 65	5,9	
Л-Кузнецкий	65-100	15,08	Киселевск	< 65	9,43	
Полысаево	65-100	8,32	Калтан	< 65	4,87	
Белово	65-100	9,79	Осинники	< 65	3,41	
А-Судженск	65-100	17,78	Междуреченск	< 65	4,93	
Таштагол	65-100	17,51	Юрга	< 65	8,54	
Мариинск	65-100	11,09	Кемерово	< 65	0,08	
Мыски	>130	14,26				
Новокузнецк	100-130	11,28				
Средний показатель для городов		13,24			5,31	
95% CI [LQ;UQ]		[9,25;17,23]			[1,54;9,07]	p<0,05
		U=2,0				p<0,05

Примечание: LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ - нижняя граница межквартильного интервала. p<0,05 - статистическая значимость различий. Применен U критерий Манна – Уитни.

Представленные данные (табл. 10) отражают статистически значимую динамику темпа прироста ВПС на «загрязненных» радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  территориях городов, в сравнении с «чистыми от цезия  $^{137}\text{Cs}$ » территориями (средний темп прироста T сн. = + 13,24%; 95% CI [9,25;17,23], p<0,05, против T сн. = + 5,31%; 95% CI [1,54;9,07]; p<0,05). Представленные данные указывают на вклад радиоактивного загрязнения почв цезием  $^{137}\text{Cs}$  в увеличение числа детей с ВПС.

### 3.2 Структура врожденных пороков сердца у детей и подростков Кемеровской области

Говоря о ВПС необходимо представить структуру и по годовую динамику (рис. 12).

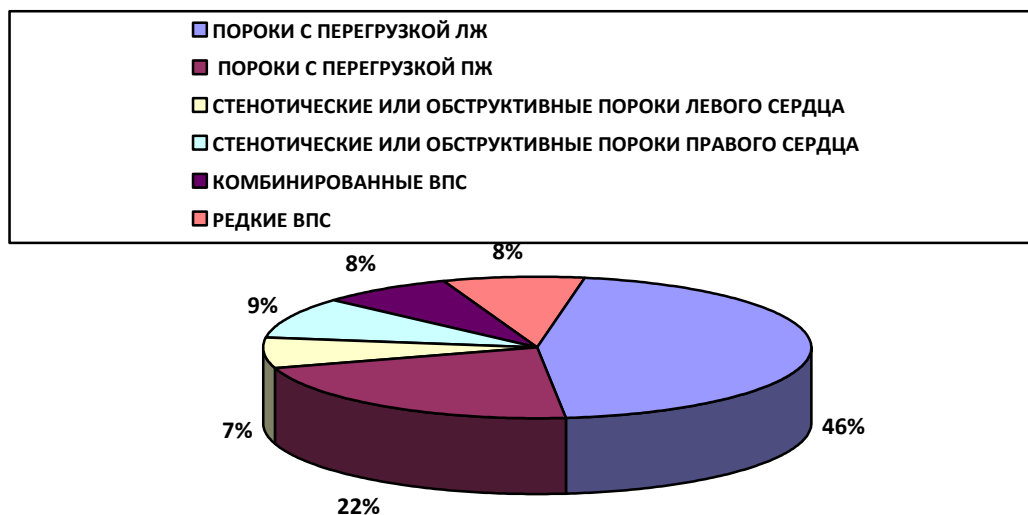


Рисунок 12. Структура ВПС у детей 0-17 лет (средние значения по годам)

В течение периода наблюдения среди ВПС с перегрузкой левого сердца доминировали ДМЖП (среднегодовалый удельный вес этой формы ВПС был равен 46%), среди ВПС с перегрузкой правого сердца ДМПП (среднегодовалый удельный вес - 22%). Обе эти формы ВПС имели тенденцию к снижению (для ДМЖП  $T_{сн.} = + 0,02\%$ ,  $T_{сн.} = - 0,01\%$  для ДМПП соответственно). Годовая динамика ВПС отражена на рисунке 13.

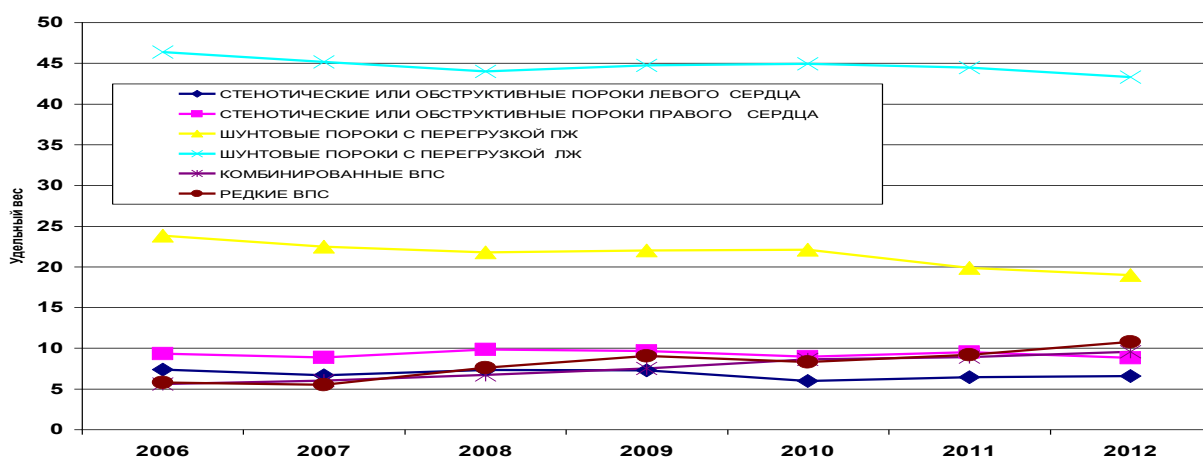


Рисунок 13. Процентное распределение различных форм ВПС по годам (согласно Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC., 2000)

В последующие годы уменьшение числа ВПС не ожидается, и более того, в их структуре предполагается рост тяжелых, комбинированных и редких форм ВПС. Структура комбинированных ВПС представлена на рисунке 14.

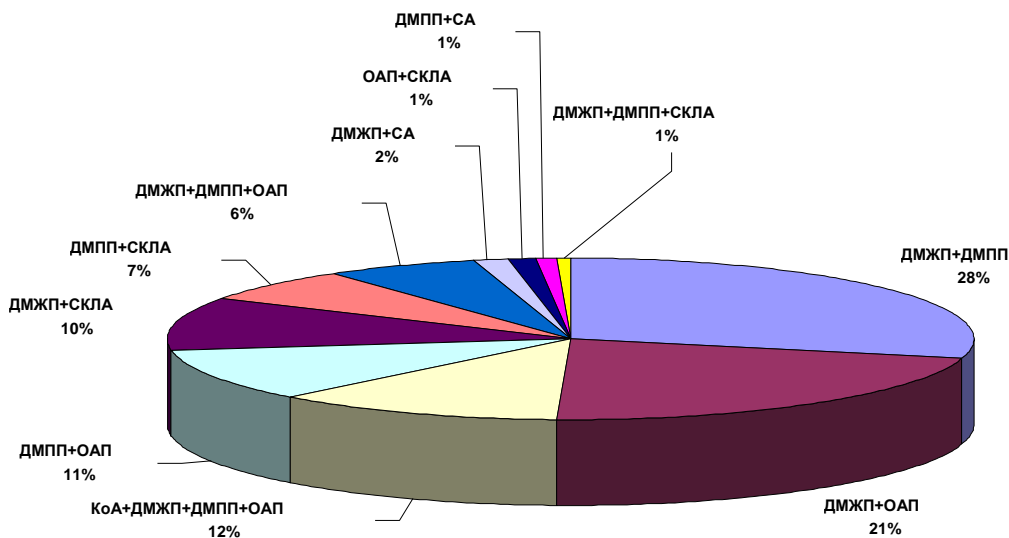


Рисунок 14 Структура комбинированных ВПС

Согласно исследованиям Богачева, Е. В. (2011) и соавт. частота комбинированных ВПС на территории г. Омск составила  $23,85 \pm 0,93\%$ , Ветеркова З.А. и соавт. (2009) отмечают рост комбинированных ВПС со временем с 28,6% до 46,2%, аналогичная динамика отмечена в работе Минайчевой Л.И. (2007) [19, 62, 74]. Анализ данных о вкладе комбинированных ВПС в структуру в различных городах Кемеровской области показал их дискретность (различия) по территориям при статистически не значимой динамике во времени (табл. 11).

Таблица 11

Удельный вес комбинированных ВПС в структуре ВПС у детей 0-17 лет в различных городах Кемеровской области (в %)

города / годы	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Среднее значение (М)
А-Судженск*	3,85	4,44	7,02	6,06	2,94	3,7	4,35	4,62
Березовский	8,33	7,14	8,69	15,9	13,64	18	15,52	12,46
Белово*	9,64	11,11	13,13	13,54	16,82	14,41	15,83	13,49
Кемерово	10,41	8,09	7,39	7,65	10,85	11,63	11,63	9,66



Таблица 11 – Продолжение								
Калтан	9,09	4,17	7,14	7,41	10	9,68	4,88	7,48
Киселевск	6,98	9,09	8	10,2	15,9	20,63	17,91	12,67
Л-Кузнецкий*	4,62	5,13	3,66	5,68	6,86	9,91	9,1	6,42
Междуреченск	6,45	5,38	6,78	8,33	8	9,1	5,68	7,1
Мариинск*	21,74	17,39	19,23	23,53	22,2	17,14	15	19,46
Мыски*	нет данных	12,5	14,29	13,79	9,1	7,84	8,93	9,49
Новокузнецк*	нет данных	9,38	9,82	9,97	9,98	11,06	9,91	8,59
Осинники	14,29	10,81	12,82	13,64	18,18	18,6	6,25	13,51
Прокопьевск*	11,49	11,02	10,91	10,71	8,47	8,79	10,29	8,67
Полысаево*	3,85	нет данных	нет данных	11,43	14,28	8,12	8,11	6,54
Юрга	7,14	12,5	17,07	23,68	23,75	17,07	12,12	16,19
Таштагол*	9,09	17,14	18,75	16,25	14,29	25	20	15,11
								U=39, p>0,05
Примечание: * территории с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв цезием $^{137}\text{Cs}$ (более 65 Ки/км <sup>2</sup> ). М-среднее значение. Относительные показатели отражены в %. p<0,05 – статистической значимости различий. Применен: U-критерий Манна – Уитни.								

Наиболее высокий среднемноголетний удельный вес комбинированных ВПС наблюдался в г. Мариинске (19,46%). Положительный темп тенденции выявлен для городов Киселевск (Т сн. = + 7,03%), Березовский (Т сн. = + 5,26%) и Белово (Т сн. = + 3,02%). На территории г. Таштагол высокий удельный вес комбинированных ВПС сопровождался значительным уровнем прироста (Т сн. = + 7,14%) данной патологии. Надо отметить, что в городах с повышенным уровнем загрязнения цезием  $^{137}\text{Cs}$  в динамике отмечается некоторое увеличение удельного веса комбинированных ВПС в структуре при отсутствии достоверных статистических данных.

Согласно полученным результатам исследования, мониторинг эпидемиологической ситуации ВПС и отдельных форм является важной задачей здравоохранения РФ, в целом, и КО, в частности. В ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в 2015 году закончено создание регистра ВПС. Проведена государственная регистрация этого продукта, как программы ЭВМ (рис. 15).



Рисунок 15 Программа для ЭВМ «Электронный регистр пациентов с врожденными пороками сердца»

Одной из главных задач регистра является учет всех ВПС у детей в КО с целью объективной оценки эпидемиологической ситуации по данной патологии в регионе. На основе полученных эпидемиологических данных можно будет принимать решения об объемах и качестве медицинской помощи для детей с ВПС. Кроме того, собранная информация даст возможность получать новые знания об этиологии и патогенезе различных форм ВПС, а также учитывать роль факторов макроэкологии в их индукции в период раннего онтогенеза.

### Резюме

1. В результате проведенного эпидемиологического исследования доказан рост среднемноголетнего показателя распространенности ВПС у детей на территории Кемеровской области. Положительная тенденция к увеличению

числа детей с ВПС была выявлена как для городов КО (Т сн. = + 10,54%), так и для сельских районов (Т сн. = + 12,55%).

2. Согласно задачам исследования, доказано влияние антропогенного фактора (повышенного уровня загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ ) на положительную динамику темпов прироста ВПС в регионе (Т сн. = + 13,24%; 95% CI [9,25: 17,23],  $p < 0,05$ ).

3. Основу ВПС составляют пороки сердца с перегрузкой левого и правого желудочков. Комбинированные ВПС в структуре имели некоторую тенденцию к увеличению (Т сн. = + 3,79%,  $p > 0,05$ ).

## ГЛАВА IV РОЛЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ, СОЦИАЛЬНЫХ, ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, ОТКЛОНЕНИИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ПОВЫШЕННОЙ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ С ВПС ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ

### 4.1 Роль экологических, социальных, генеалогических и генетических факторов в формировании врожденных пороков сердца в Кемеровской области

Целью второго этапа работы явилось изучение ассоциативных связей между экологическими, социальными, генеалогическими, генетическими, медицинскими факторами, с одной стороны, и ВПС, с другой.

Для выполнения поставленной задачи был собран подробный анамнез у родителей детей с ВПС основной группы (188 детей) и у родителей детей из группы сравнения (49 условно-здоровых детей), а также проведено их типирование по гену *HLA-DRB1*. Особенности сбора анамнеза и генетического обследования представлено в главе «материалы и методы». Исследования 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 (табл. 12).

Таблица 12

Факторы риска формирования ВПС с учетом характера нарушения гемодинамики у детей основной группы и в группы сравнения

Фактор	Основная группа (n=188)				Группа сравнения (n=49)		OR <sub>1</sub> (CI 95%)	OR <sub>2</sub> (CI 95%)	Статистическая значимость различий		
	«Бледные» ВПС (n=147)		«Синие» ВПС (n=41)		Отсутствие ВПС (n=49)						
	n	%	n	%	n	%			p между 1 и 3	p между 2 и 3	p между 1 и 2
Мужской пол ребенка	63	42,85	25	60,97	31	63,26	0,43 [0,14;1,35]	0,89 [0,25;3,58]	0,02	0,9	0,04

Таблица 12 - Продолжение											
Отягощенность наследственности по ВПС, %	17	11,56	12	29,26	2	4,08	3,87 [1,27:12,05]	11,51 [3,19:42,28]	0,1	0,004	0,01
Курящие во время беременности матери, %	14	9,52	13	31,70	2	4,9	1,76 [0,58:5,47]	7,31 [2,03:26,87]	0,5	0,006	0,001
Отцы алкоголики, %	7	4,76	8	19,51	1	0,05	5,03 [1,62:15,61]	25,15 [6,97:92,36]	0,3	0,007	0,004
Женщины, перенесшие ОРВИ до 12 недель беременности, %	24	16,32	12	29,26	7	14,28	1,09 [0,36:3,42]	2,49 [0,69:9,16]	0,9	0,04	0,047
Женщины, принимавшие медикаменты до 12 недель беременности, %	22	14,96	10	24,39	2	4,08	2,94 [0,96:9,12]	5,7 [1,58:20,96]	0,1	0,02	0,1
Женщины, имеющие отеки во второй половине беременности, %	34	23,12	16	39,02	11	22,44	1,05 [0,35:3,28]	2,39 [0,67:8,81]	0,9	0,1	0,03
Дети с задержкой роста на первом году жизни более 10%, (%)	14	9,52	12	29,26	2	4,08	2,18 [0,72:9,78]	6,48 [1,79:23,81]	0,3	0,01	0,01
Дети с отставанием на 1 году жизни по весу более 10%, %	31	8,16	20	48,78	4	8,16	3,07 [1,01:9,54]	10,60 [2,94:38,97]	0,07	0,001	0,001
Примечание: Относительные показатели отражены в %. р - статистическая значимость различий (р<0,05) OR <sub>1</sub> – отношение шансов между группой «Бледные» ВПС и группой сравнения OR <sub>2</sub> - отношение шансов между группой «Синие» ВПС и группой сравнения											

В таблице 12 отражены факторы, по которым имеется хотя бы одно достоверное статистически значимое различие между сравниваемыми группами. Представленные данные отражают ассоциацию большинства изучаемых факторов преимущественно с «синими» ВПС. 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 ОРВИ 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];  $p=0,02$ ). 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.

Таблица 13

Сравнительный анализ постнатальных факторов риска выявления ВПС в основной группе и в группе сравнения с учетом характера нарушения гемодинамики

Фактор	Основная группа (n=188)		Группа сравнения (n=49)	Статистическая значимость различий		
	«Бледные» ВПС (n=147) M±D/%	«Синие» ВПС (n=41) M±D/%		Отсутствие ВПС (n=49) M±D/%	p между 1 и 3	p между 2 и 3
Масса тела при рождении, гр	3048±635	2983±641	3379±704	0,03	0,02	0,9
Длина тела при рождении, см	49,8±3,7	49,2±4,8	51,7±3,6	0,01	0,01	0,9
Оценка по шкале «АПГАР» при рождении, баллы	7,0±1,2	7,2±1,3	7,9±1,2	0,001	0,005	0,9
Примечание: M±D - среднее значение ± стандартное отклонение. Относительные показатели отражены в %. p - статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) (непараметрический критерий Манна-Уитни)						

При анализе постнатальных факторов (табл. 13) у детей с ВПС достоверно чаще регистрировались отставание массы тела и длины тела по отношению к сроку гестации, и перенесенная асфиксия по отношению к детям группы сравнения.

При проведении регрессионного анализа связи факта наличия или отсутствия ВПС с показателями социального поведения и здоровья родителей, течения беременности и развития ребенка на первом году жизни, а также с уровнем радиационного загрязнения ненарушенных почв цезием  $^{137}\text{Cs}$  было выявлено несколько статистически значимых ассоциаций (табл. 14).

## Регрессионный анализ возможных предикторов ВПС

	<b>b*</b>	Стандартная ошибка <b>b*</b>	<b>b</b>	Стандартная ошибка <b>b</b>	<b>t</b>	<b>p*</b>
<b>Зависимая переменная</b>			1,627669	0,319895	5,08814	<b>0,0000</b>
<b>Угроза прерывания беременности до 12 недель</b>	0,17242	0,065295	0,015086	0,005713	2,64071	<b>0,0088</b>
<b>Длина тела при рождении</b>	-0,1872	0,064665	-0,018241	0,006298	-2,8962	<b>0,0041</b>
<b>Загрязнение почв по цезию <sup>137</sup>Cs (0, 1, 2)</b>	0,13108	0,065372	0,101938	0,050838	2,00514	<b>0,0461</b>
Примечание: b* - регрессионный коэффициент для независимого признака (независимая переменная), t - Показатель, который показывает, во сколько раз полученное значение коэффициента превосходит его стандартную ошибку, p* - двусторонний точный критерий Фишера						

Наличие у женщины ранней угрозы прерывания беременности (до 12 недель) положительно ассоциировалось с рождением ребенка с ВПС ( $b^*=0,172 \pm 0,065$ ,  $t=2,64$ ,  $p=0,0088$ ) и на 17,2% увеличивало вероятность данной патологии у плода. ЗВУР по гипопластическому типу увеличивало риск обнаружения у него ВПС на 18% (длина тела плода и новорожденного ребенка имела отрицательную ассоциацию с ВПС ( $b^*=-0,187 \pm 0,065$ ,  $t= - 2,89$ ,  $p=0,0041$ )). Получена положительная ассоциация между уровнем загрязнения ненарушенных слоев почв радиоактивным цезием <sup>137</sup>Cs и наличием ВПС ( $b^*=0,131 \pm 0,065$ ,  $t=2,00$ ,  $p=0,046$ ). Вероятность рождения детей с ВПС в районах повышенного радиационного загрязнения увеличивается на 13,1%. Регрессионный анализ по этим показателям отдельно для «бледных» и «синих» ВПС показал дискретность (различия) в изучаемых предикторах (табл. 15 и 16).

Таблица 15

## Регрессионный анализ возможных предикторов «бледных» ВПС

(представлены только достоверно значимые результаты)

	<b>b*</b>	Стандартная ошибка <b>b*</b>	<b>b</b>	Стандартная ошибка <b>b</b>	<b>t</b>	<b>p*</b>
<b>Зависимая переменная</b>			1,819523	0,405620	4,48578	<b>0,000013</b>
<b>Длина тела новорожденного</b>	-0,19772	0,071994	-0,021883	0,007968	-2,74642	<b>0,006627</b>
<b>Загрязнение по цезию <sup>137</sup>Cs (0,1,2)</b>	0,123478	0,071994	0,103387	0,060280	1,71511	<b>0,088018</b>

Таблица 15 – Продолжение

Примечание:  $b^*$  - регрессионный коэффициент для независимого признака (независимая переменная),  $b$  – стандартизованный коэффициент (коэффициент, позволяющий привести значения полученных множителей к единой системе измерения),  $t$  - Показатель, который показывает, во сколько раз полученное значение коэффициента превосходит его стандартную ошибку.  $p^*$  - двусторонний точный критерий Фишера

С «бледными» ВПС (табл. 15) была выявлена одна отрицательная ассоциация длины тела плода и новорожденного ребенка ( $b^*=-0,197 \pm 0,072$ ;  $t= - 2,74$   $p=0,006$ ). Так у детей, рожденных с отставанием длины тела на срок гестации, вероятность «бледного» ВПС увеличивалась на 19%.

Таблица 16

## Регрессионный анализ возможных предикторов «синих» ВПС

(представлены только достоверно значимые результаты)

	$b^*$	Стандартная ошибка $b^*$	$b$	Стандартная ошибка $b$	$t$	$p^*$
<b>Зависимая переменная</b>			0,21115	0,062388	3,38453	0,00113
<b>Курение матери</b>	0,2364	0,093222	0,31098	0,122633	2,53588	0,01326
<b>Угроза прерывания беременности до 12 недель</b>	0,2856	0,092660	0,03152	0,010227	3,08289	0,00285
<b>Отставание по массе тела при рождении</b>	0,3931	0,092829	0,44012	0,103916	4,23536	0,00006

Примечание:  $b^*$  - регрессионный коэффициент для независимого признака (независимая переменная)  $b$  – стандартизованный коэффициент (коэффициент, позволяющий привести значения полученных множителей к единой системе измерения)  $t$  - Показатель, который показывает, во сколько раз полученное значение коэффициента превосходит его стандартную ошибку. \* - двусторонний точный критерий Фишера

Вероятность наличия «синего» ВПС (табл. 16) прямо зависела от курения матерей во время беременности ( $b^*=0,236 \pm 0,093$ ,  $t=2,53$ ;  $p=0,013$ ), продолжительности угрозы прерывания беременности ( $b^*=0,285 \pm 0,093$ ,  $t=3,08$ ;  $p=0,0028$ ) и наличия гипотрофии плода и новорожденного ребенка ( $b^*=0,393 \pm 0,093$ ,  $t=4,23$ ;  $p=0,000$ ). В тоже время, достоверно значимой ассоциации между уровнем загрязнения почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  и ВПС с различным видом нарушения гемодинамики («синие» и «бледные» ВПС) не выявлено. Учитывая выше представленные данные, можно говорить о том, что загрязнение ненарушенных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  влияет на формирование ВПС в целом, но не на отдельные формы этой патологии. Для



всех выявленных предикторов показано достоверно значимое влияние на формирование ВПС ( $R=0,33$  при  $p<0,001$ ).

Расчет отношения шансов (OR) (табл. 17) позволяет оценить связь между формированием «Синих» ВПС и факторами, проявившими положительные и/или отрицательные статистически достоверные ассоциации на двух этапах статистического сравнения. Ассоциацию считали положительной, если OR был больше 2 и 95%CI не включал 1 (значения его нижней и верхней границы больше 1).

Таблица 17

Сравнительная характеристика предикторов в группе «синих» ВПС и в группе сравнения

Предикторы	Группы				OR	(CI 95%)	p*
	«Синие» ВПС (n=41)		Группа сравнения (n=49)				
	n	%	n	%			
Курение матери	12	29,3	1	20,4	7,18	[1,96;26,28]	0,0001
Угроза потери плода	22	53,65	15	30,61	2,48	[2,68;9,08]	0,001
Задержка массы тела при рождении	20	43,78	12	24,48	3,75	[1,03;13,72]	0,001
Отягощенная наследственность по ВПС+курение матерей	29	7,73	-	-	5,53	[2,07;14,84]	0,05

Примечание: Относительные показатели отражены в %. p - статистическая значимость различий ( $p<0,05$ )  
OR – отношение шансов между группой «Синие» ВПС и группой сравнения

По результатам исследования (табл. 17) шансы формирования «Синих» ВПС увеличиваются в 7 раз у курящих во время беременности женщин ( $OR=7,18$  CI 99% [1,96-26,28],  $p<0,0001$ ) и у женщин, имеющих признаки угрозы потери плода в 2,5 раза ( $OR=2,48$  CI 99% [2,68-9,08],  $p<0,001$ ). При сочетании отягощенной наследственности по рождению детей с ВПС с курением матери во время беременности увеличивало риск формирования «Синего» ВПС у плода в 5 раз ( $OR=5,53$  CI 99% [2,07-14,84],  $p<0,05$ ), в то время, как в группе сравнения сочетание данных предикторов не отмечено. В представленном исследовании для детей с «синими» ВПС было характерно

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

Рассматривая ВПС с позиции генетического детерминирования, надо отметить, что пороки сердца часто сопровождают генетические синдромы и хромосомные мутации [140]. Трактовка генетических исследований проведена без деления основной группы на подгруппы, что увеличивало объем выборки. Сравнительный анализ наблюдаемых частот генотипов у матерей (основной группы и группы сравнения) с расчетными (с учетом уравнения Харди - Вайнберга) показал отсутствие достоверно значимых различий. Эти данные указывают на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга в анализируемой выборке и правомочность сравнения частот аллелей и генотипов между группой женщин с ВПС у их детей и группой женщин, имеющих здоровых детей (табл. 18).

Таблица 18

Сравнительная характеристика частот распределения аллелей *HLA-DRB1* и относительный риск рождения детей с ВПС у женщин основной группы и группы сравнения.

Аллель	Группа				P*	OR (CI 95%)
	Основная n= 188		Сравнения n=49			
	п.	%	п.	%		
HLA-DRB1*01	20	0,10	17	0,16	0,231	0.61(0.24–1.57)
HLA-DRB1*03	22	0,11	2	0,02	0,001*	5.56 (2.16-14.24)
HLA-DRB1*04	23	0,12	21	0,19	0,104	0.56(0.21-1.43)
HLA-DRB1*07	18	0,09	11	0,10	1	0.89 (0.34-2.27)
HLA-DRB1*08	6	0,04	9	0,08	0,083	0.36 (0.13-0.90)
HLA-DRB1*09	2	0,01	1	0,01	0,603	0.93 (0.36-2.38)
HLA-DRB1*10	5	0,03	0	0	0,22	6.30 (2.45-16.14)
HLA-DRB1*11	30	0,15	4	0,04	0,0036*	4.31 (1.67-11.03)
HLA-DRB1*12	4	0,02	8	0,07	0,048*	0.28 (0.10-0.71)
HLA-DRB1*13	30	0,15	14	0,13	0,671	1.21 (0.47-3.09)

Таблица 18 - Продолжение						
HLA-DRB1*14	3	0,02	0	0	0,488	3.97 (1.54-10.16)
HLA-DRB1*15	26	0,13	18	0,17	0,54	0.77 (0.30-1.97)
HLA-DRB1*16	5	0,03	3	0,03	0,79	0.87 (0.34-2.24)
Примечание: $p < 0,05$ - статистически значимое преобладание по отношению к группе сравнения (двусторонний точный критерий Фишера)						

В результате исследования определено, что у женщин, имеющих детей с ВПС значимо чаще в генотипе встречался *HLA-DRB1\*03* (OR=5.56 CI95% [2.16: 4.24];  $p=0,0007$ ) и *HLA-DRB1\*11* (OR=4,31 CI95% [1,67: 11,03];  $p=0,0036$ ) гена *HLA-DRB1* (табл. 18) по сравнению с женщинами группы сравнения.

Показано, что величина отношения шансов (OR) для аллеля *HLA-DRB1\*11* составила 4,31 (CI 99% [1,67:11,03],  $p < 0,01$ ), а для аллеля *HLA-DRB1\*03* – 5,56 (CI 99% [2,16:14,24],  $p < 0,001$ ). Таким образом, можно говорить о том, что данные аллели имеют предрасполагающую направленность в отношении детерминирования формирования ГЗ ВПС. Установлено, что женский аллель *HLA-DRB1\*12* (OR=0,28; CI 95% [0,10:0,71,],  $p=0,048$ ) обладал протективным эффектом в отношении риска формирования ВПС у потомства.

Следует отметить, что аллели *HLA-DRB1\*11* и *HLA-DRB1\*12* кодируют одну антигенную детерминанту, определяемую с помощью серологических методов типирования HLA, как HLA-DR5 [162]. Дискретное детерминирование аллелями *HLA-DRB1\*11* и *HLA-DRB1\*12* риска формирования ВПС у потомства указывает на тонкие иммуногенетические механизмы, по-разному влияющие на тератогенез в эмбриональный период онтогенеза.

Среди отцов детей основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречался лишь один аллель *HLA-DRB1\*07* (15,2% в основной группе и у 6% в группе сравнения) (OR=4.53; CI95% [1.744:11.755],  $p < 0,05$ ) (Рис. 16). Частота других аллелей и генотипов у мужчин основной группы была сопоставима с группой сравнения.

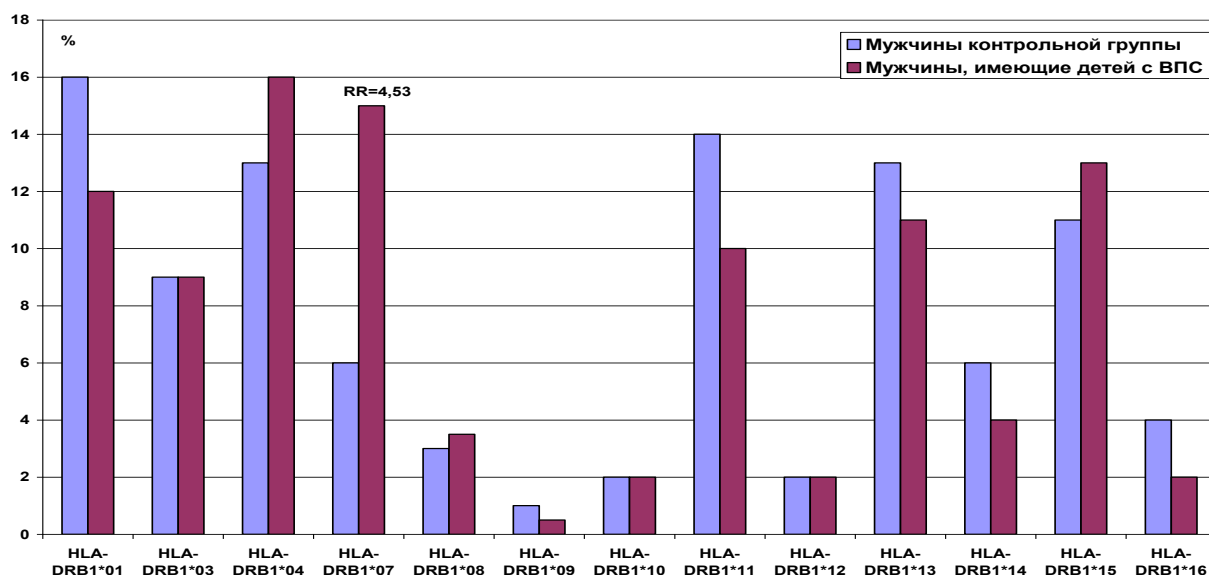


Рисунок 16 Частота аллелей *HLA-DRB1\** у отцов основной группы и группы сравнения

Частота комбинации аллелей в семейной паре женского *HLA-DRB1\*03* и мужского *HLA-DRB1\*07* в группе семей с ВПС была 8,47%, в группе сравнения – 0,51% (OR=12,61; CI95% [4,871:32,640].  $p < 0,001$ ). Как видно из представленных данных на формирование ВПС оказывают существенное влияние женские аллели *HLA-DRB1\** и сочетание аллелей в семейной паре.

Проведя исследование по выявлению ассоциативных связей социальных, медицинских, экологических факторов, генетических предикторов (*HLA-DRB1\**) с риском формирования «синих» и «бледных» ВПС выполнили логистическую регрессию по всем факторам, с целью получения уравнения для определения риска формирования ВПС. Данное уравнение могло стать прототипом компьютерной программы определения риска формирования ВПС в семейной паре на этапе планирования беременности (прегравидарно).

Для выполнения поставленной задачи первоначально был выполнен факторный анализ, позволивший из 93 социально-медицинских и генетических возможных предикторов риска формирования ВПС, выбрать 12 показателей, которые имели наиболее тесную связь с латентными (скрытыми) факторами, ассоциированными на 66,8% с бинарной переменной (есть или нет ВПС).

Далее была выполнена логистическая регрессия по отобранным в факторном анализе предикторам, результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19

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

	Отягощ наследственность по ВПС по матери	Загрязнение почв по цезию <sup>137</sup> Cs	HLADRB1*11 у женщин (потенцирующие)	HLADRB1*03 у женщин (потенцирующие)	HLADRB1*12 у женщин (протективный)	Темпы роста в пренатальный период	Алкоголизм матери
<b>Оценка</b>	1,7397	0,488209	1,19574	0,743103	-1,18534	-1,17024	31,72439
<b>OR (ед.изм.)</b>	5,6958	1,629396	3,30601	2,102449	0,30564	0,31029	94,51
<b>OR (размах)</b>	184,782	2,654931	10,92968	9,293434	0,09342	0,31029	259,12
Примечание: Критерии согласования Пирсона $\chi^2$ . Критическое значение $\chi^2 = 96,804512482$ , $p=,00000$ (df=7).							

Согласно данным таблицы нелинейная зависимость бинарной переменной (есть или нет ВПС) была получена только для нескольких предикторов. Представленные данные указывают на значимое влияние экологических, генетических, гениалогических, социальных и медицинских факторов в потенцировании ВПС в последующем поколении.

Для данных предикторов показана достоверно значимая ассоциация с ВПС (табл. 20). В качестве метода оценки применялся подход Квази-Ньютона (Quasi-Newton).

Таблица 20

Расчет достоверности для всех вышеобозначенных предикторов ВПС

Наблюдаемый показатель	Спрогнозировано		Показатель верных прогнозов (%)
	Исход		
	Нет предикторов Предсказ - 0,000000	Есть предикторы Предсказ - 1,000000	
Группа сравнения (n=49)	25	24	51,02041
Основная группа (n=188)	30	158	85,86957

На основе полученных результатов логистической регрессии было выведено уравнение 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 %),  $X_1$  – отягощенность наследственности по рождению детей с ВПС по линии матери (в баллах: 0-нет, 1-да);  $X_2$  –загрязнение поверхностного слоя неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  (в баллах: 0 – нет загрязнения, 1 – «низкий уровень» загрязнения, 2 –«высокий уровень» загрязнения);  $X_3$  – *HLADRB1\*11* у женщин, потенцирующий (в баллах: 0 – нет аллеля, 1 - в гетерозиготе, 2 – в гомозиготе);  $X_4$  – *HLADRB1\*03* у женщин, потенцирующий (в баллах: 0 – нет аллеля, 1 - в гетерозиготе, 2 – в гомозиготе);  $X_5$  – *HLADRB1\*12* у женщин, протективный (в баллах: 0 – нет аллеля, 1 - в гетерозиготе, 2 – в гомозиготе);  $X_6$  – нормальные темпы роста в пренатальный период (в баллах: 0-нет, 1-да);  $X_7$  – алкоголизм матери (в баллах: 0-нет, 1-да).

Логарифмический характер уравнения для расчета вероятности риска формирования ВПС ограничивает интервал показателей риска от 0 до 1 (чем ближе показатель к 1 (или к 100%)), тем вероятнее формирование в последующем поколении ГЗ ВПС. С этих позиций данная формула четко определяет риск формирования ГЗ ВПС в последующем поколении, полученные данные можно взять за аналог калькулятора определения риска формирования ВПС на прегравидарном этапе. Как видно из формулы существенный вклад в формирование ВПС вносит алкоголизм женщины. Коэффициент умножения баллов (0 – нет алкоголизма, 1 – есть алкоголизм) равен 31,72 (таб. 19), что в 7 раз выше всех других возможных вариантов предикторной отягощенности, включая наследственную отягощенность по рождению детей с ВПС по линии матери. Важным предиктором является и проживание родителей во время беременности на территориях, где поверхностный слой неповрежденных почв загрязнен радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ .

Для выявленных в логистической регрессии предикторов ВПС была высчитана чувствительность и специфичность, как для отдельных предикторов, так и для уравнения определения риска формирования ВПС в целом (все возможные предикторы) (табл. 21).

## Чувствительность и специфичность предикторов при СФВПС

Предположительные предикторы	чувств-ть (%)	спец-ть (%)	ДЗПТ (%)	ДЗОТ (%)	ДЭТ (%)	Площадь под ROC-кривой
Отягощенность наследственности по рождению детей с ВПС по линии матери	94	57	78	43	78	0,57
Загрязнение поверхностного слоя неповрежденных почв радиоактивным цезием $^{137}\text{Cs}$	95	63	79	37	79	0,6
<i>HLADRBI*11</i> у женщин, потенцирующий	96	56	77	44	76	0,56
<i>HLADRBI*03</i> у женщин, потенцирующий	93	52	79	48	79	0,52
<i>HLADRBI*12</i> у женщин, протективный	97	54	80	46	80	0,54
Нормальные темпы роста в пренатальный период	99	51	78	49	77	0,51
Алкоголизм матери	85,86	51,02	86,81	49,01	78,54	0,802
Общая (все суммированные предикторы)	94	57	78	43	78,3	0,57

На основании данных представленных (табл. 21) диагностическая эффективность теста (формулы) в целом составляет 78,3%.

Для выявления общепопуляционного критерия вероятности риска формирования ВПС провели исследование 21 семейной пары, планирующей беременность. У всех супругов собран анамнез и было учтено место их проживания. Все супруги были типированы по *HLA-DRBI\**, эти результаты были внесены в полученную формулу, в соответствии с которой был рассчитан риск формирования ВПС для каждой семейной пары. В ходе исследования случайно выбранных пар, обратившихся по поводу планирования беременности, определены средние значения вероятности риска формирования ВПС в последующих поколениях, данный показатель был равен 9,08. Таким образом, общепопуляционная вероятность риска формирования ВПС находилась в пределах от 0% до 44,5%. Соответственно, для прегравидарного скрининга ВПС необходимо учитывать величины индивидуальных вероятностей риска формирования ВПС превышающих 44,5%.

По результатам исследования получен патент Российской Федерации. Апробация способа прегравидарного прогнозирования риска формирования ВПС проходила на базе ООО «Современные медицинские технологии» г. Кемерово на дополнительных 11 семейных парах, планирующих беременность. У 3 семейных пар по формуле была рассчитана высокая степень риска (в пределах 46-93%) рождения ребенка с синдромом формирования ВПС (СФВПС). Учет результатов родов, всех наблюдаемых семейных пар показал, что в выделенной группе риска (3 пары) у двух пар родились дети в ВПС, что составило 66,7%. Эти данные указывают на эффективность проведения прегравидарного скрининга патентуемой формулой для выявления группы риска по формированию СФВПС.

Пример. Семейная пара. Женщина Н-на Л., 21 года (карта пренатальной диагностики №4-26-93) обратилась в ООО «Современные медицинские технологии» г. Кемерово с целью планирования беременности. При объективном обследовании выставлен диагноз – здорова. Мужчина (супруг) М-м Л., 22 года жалоб не предъявляет, при объективном обследовании выставлен диагноз – здоров. Семейная пара проживает в городе Таштагол, где имеет место высокий уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ . Кроме того, у женщины имеется в родне ребенок с ВПС. Было проведено типирование гена *HLA-DRB1\** супругов (женщины и мужчины). Выявлен генотип женщины *HLA-DRB1\*03,01* и мужчины *HLA-DRB1\*01,04*.

На основании полученных результатов провели расчет риска формирования СФВПС в последующем поколении по формуле.

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

$$Z = (X_1 \times 1,74) + (X_2 \times 0,49) + (X_3 \times 1,19) + (X_4 \times 0,74) + (X_5 \times (-1,18)) + (X_6 \times (-1,17)) + (X_7 \times 31,72), \text{ Где: } Y - \text{Вероятность формирования ВПС в последующем поколении (в \%);}$$

$X_1$  – отягощенность наследственности по рождению детей с ВПС по линии матери (в баллах: 0-нет, 1-да);  $X_2$  –загрязнение поверхностного слоя



неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  (в баллах: 0 – нет загрязнения, 1 – «низкий уровень» загрязнения, 2 – «высокий уровень» загрязнения);  $X_3$  – *HLADRB1\*11* у женщин, потенцирующий (в баллах: 0 – нет аллеля, 1 – в гетерозиготе, 2 – в гомозиготе);

$X_4$  – *HLADRB1\*03* у женщин, потенцирующий (в баллах: 0 – нет аллеля, 1 – в гетерозиготе, 2 – в гомозиготе);  $X_5$  – *HLADRB1\*12* у женщин, протективный (в баллах: 0 – нет аллеля, 1 – в гетерозиготе, 2 – в гомозиготе);  $X_6$  – нормальные темпы роста в пренатальный период (в баллах: 0-нет, 1-да);  $X_7$  – алкоголизм матери (в баллах: 0-нет, 1-да).

В данном случае  $X_1=1$ ,  $X_2=2$ ,  $X_3=1$ ,  $X_4=1$ .  $Y = 73,11\%$

Согласно полученному результату, вероятность формирования ВПС в последующем поколении составила 73%. Эта пара была предупреждена о риске ВПС. При внутриутробном ультразвуковом скрининге визуализировался ВПС: дефект межжелудочковой перегородки. После рождения ребенка по результатам ультразвукового исследования верифицирован ВПС: Тетрада Фалло (Рисунок 17).

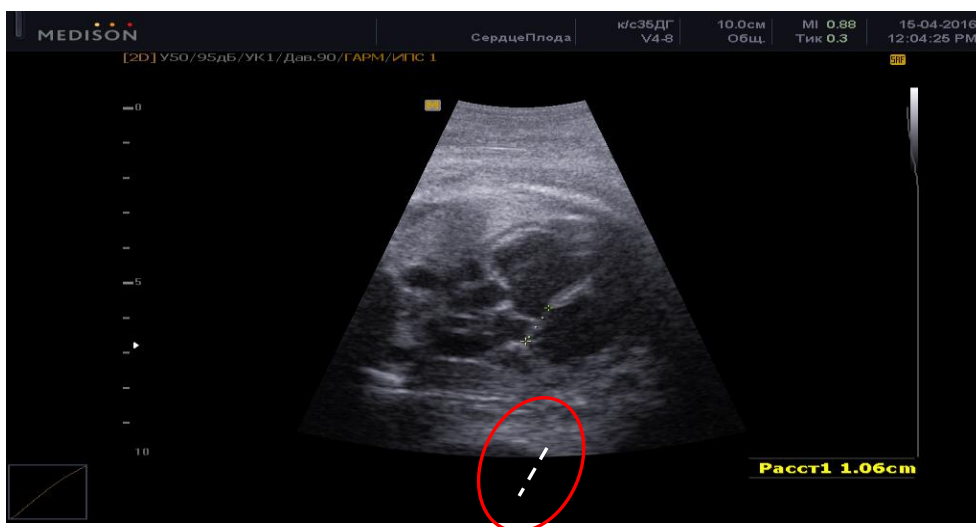


Рисунок 17 УЗИ сердца плода.

### Резюме

1. В результате проведенного исследования установлено, что такие факторы, как отягощенная наследственность по ВПС, курение матерей во время беременности ( $OR=5.53$ ;  $CI_{95\%}$  [2,07:14,84],  $p=0,006$ ), употребление

родителями алкоголя ( $p=0,007$ ), наличие во время беременности у женщин клиники ОРВИ до 12 недель беременности ( $p=0,04$ ), прием медикаментов до 12 недель беременности ( $OR=2,49$ ;  $CI_{95\%}$  [0,69;9,16],  $p=0,02$ ) ассоциировались чаще с «синими» ВПС ( $OR=5,53$ ;  $CI_{95\%}$  [2,07;14,84],  $p<0,05$ ). Согласно представленным данным, курение матери повышало риск рождения ребенка с «синим» ВПС на 23%, угроза раннего прерывания беременности – на 28%, а наличие отставания массы тела к сроку гестации у плода и/или у новорожденного ребенка увеличивало риск на 39%.

2. Отмечено увеличение вероятности рождения детей с ВПС на 13,1% в районах повышенного радиационного загрязнения почв радиоактивным цезием  $^{137}Cs$  на основании положительной ассоциации между уровнем загрязнения почв  $^{137}Cs$  и наличием ВПС ( $b^*=0,131 \pm 0,065$ ,  $t=2,005$ ;  $p=0,0461$ ).

3. Анализ семейных аллелей и генотипов *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 всего 1,53% семей, имеющих здоровых детей ( $OR=13,6$ ;  $CI_{95\%}$  [2,254;35,205],  $p<0,001$ ). 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 была 8,47%, в группе сравнения – 0,51% ( $OR=12,61$ ;  $CI_{95\%}$  [4,871;32,640],  $p<0,001$ ).

#### **4.2 Особенности показателей Т-клеточного иммунитета у детей с врожденными пороками сердца**

Целью данного этапа исследования явилось оценка частоты острой респираторной заболеваемости и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови, в том числе и по особенностям экспрессии CD45RA и CD31 у детей, после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией. В настоящем исследовании анализировали три основные подгруппы, подробно описанные в главе «Материалы и методы». Для оценки частоты острой респираторной заболеваемости из I подгруппы исключены 14 пациентов

(13,1%) (n=10 в возрасте до 5 лет и n=4 в возрасте старше 5 лет), имевших остаточные нарушения гемодинамики после радикальной коррекции ВПС, что, могло отразиться на уровне острой респираторной заболеваемости (табл. 22).

Согласно представленным данным (табл. 22) в структуре ВПС доминировали пороки с перегрузкой левого желудочка (ДМЖП) (4) и правого желудочка (ДМПП) (3). В целом распределение ВПС с учетом Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC в I, II, III основных подгруппах было сопоставимо ( $p < 0,05$ ).

Таблица 22

Распределение ГЗ ВПС согласно Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC в основных подгруппах (n=174)

Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC; Ann. Thorac. Surg.	1 основная подгруппа (n=90) (тимэктомия)		2 основная подгруппа (n=46) (без тимэктомии)		3 основная подгруппа (n=38) (без операции)	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
1	2	2,2	6	13,04	6	15,79
2	8	8,8	4	8,69	1	2,63
3	21	23,3	9	19,57	10	26,32
4	39	43,3	22	47,83	18	47,37
5	20	22,2	5	10,87	3	7,89

Примечание: Диагнозы для NDHD: 1 - Стенотические или обструктивные пороки левого сердца. 2 - стенотические или обструктивные пороки правого сердца. 3 - Пороки с перегрузкой правого желудочка. 4 - Пороки с перегрузкой левого желудочка. 5 - Комбинированные ВПС. n-число наблюдений, %-относительные величины

При анализе постнатального периода проведена оценка частоты встречаемости острых респираторных инфекций у детей основных подгрупп и группы сравнения. В основных подгруппах выделяли детей с лимфопролиферативным синдромом (наличие более шести пальпируемых групп увеличенных лимфатических узлов, увеличение размеров селезенки, тимуса). Детей, у которых частота острых респираторных инфекций была выше пяти раз в год, относили к инфекционному синдрому «часто болеющего ребенка» и учитывали время появления данного синдрома (в месяцах от момента рождения ребенка) (табл. 23). Оценка выше указанных синдромов и состояний проводилась в однородных по возрасту детей группы сравнения и

основных подгрупп ( $p < 0,05$ ). Данное обстоятельство свидетельствует о корректности проводимого анализа.

Таблица 23

**Особенности антропометрических и клинических показателей у детей основных подгрупп и группы сравнения**

Критерий	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]
Масса тела при рождении, гр	3339,6 [4371,5 - 2307,7]	2591,4* <sup>1)</sup> [3957,1-1827,3]	3055,1** <sup>3)</sup> [4051,6 - 2058,4]	3143,1*** <sup>2)</sup> [3978,9 - 2307,1]
Длина тела при рождении, см	51,88 [57,53 - 46,23]	48,84* [55,12 - 43,84]	49,83** [55,26 - 44,39]	50,29 [55,50 - 45,08]
Число ОРЗ за 1 год	1,57 [3,48 - (-0,34)]	2,76* [4,88 - 0,61]	3,30** [5,45 - 1,16]	3,34*** [6,14 - 0,55]
Время появления ОРЗ, в месяцах	21,63 [28,20 - 20,04]	4,40* <sup>1)</sup> [8,39 - 0,52]	9,46** <sup>3)</sup> [16,41 - 2,50]	8,07*** [18,70 - (-2,70)]
Me – медиана, LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ - нижняя граница межквартильного интервала. Примечание: * - 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) <sup>1)</sup> - различия показателей между 1-й и 3-й основными подгруппами при $p < 0,05$ <sup>2)</sup> - различия показателей между 2-й и 3-й основными подгруппами при $p < 0,05$ <sup>3)</sup> - различия показателей между 1-й и 2-й основными подгруппами при $p < 0,05$ (двусторонний точный критерий значимости)				

Согласно представленным данным (табл. 23) масса и длина тела при рождении были снижены во всех основных подгруппах по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Наименьшая масса тела была в I основной подгруппе (с тимэктомией) и по этому критерию она достоверно отличалась от II (без тимэктомии) и III (без операции) основных подгрупп ( $p < 0,05$ ). Длина тела при рождении у детей I и II основных подгрупп была достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Частота острой респираторной инфекции в течение одного года была выше у детей основных подгрупп, по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокая средняя частота ОРЗ была в III основной подгруппе (дети, не имеющие оперативное лечение ВПС), далее – во II и в I. Время появления острых респираторных вирусных заболеваний (от момента рождения ребенка, в месяцах) было достоверно короче у детей основных подгрупп ( $p < 0,05$ ), по убывающей от II, далее к – III и I (табл. 23). Исследование периферической крови в основных подгруппах проводилось при поступлении детей в отделение детской кардиологии и являлось одним из дополнительных доказательств

отсутствия ОРЗ на момент исследования. С учетом лейкоцитарного перекреста оценку клеточного состава периферической крови оценивали отдельно для возрастной группы младше 5 лет и возрастной группы старше 5 лет. Данные исследования представлены в таблицах 24 и 25.

Уровень лейкоцитов у детей основных подгрупп в обеих возрастных категориях был сопоставим с группой сравнения, статистически значимые отличия были выявлены для абсолютного содержания сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов. По отношению к группе сравнения у детей основных подгрупп в возрастной категории до 5 лет отмечено относительное повышение уровня сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокий уровень этой субпопуляции лейкоцитов в периферической крови отмечен у детей III основной подгруппы и далее по убывающей – во II и I ( $p < 0,05$ ) (табл. 24).

Таблица 24

Структура распределения популяций лейкоцитов у детей в возрасте до 5 лет

Анализ	Группа сравнения (n=38) Me [LQ- UQ]	I основная подгруппа (n=56) (тимэктомия) Me [LQ- UQ]	II основная подгруппа (n=26) (без тимэктомии) Me [LQ- UQ]	III основная подгруппа (n=21) (без операции) Me [LQ- UQ]
Лейкоциты, тыс/мкл	6,25 [5,20-7,20]	6,09 [5,71-8,12]	6,70 [5,80-7,70]	6,80 [5,80-7,40]
Эозинофилы, тыс/мкл	0,18 [0,03-0,31]	0,27* [0,01-0,51]	0,13 [0,01-0,30]	0,10 [0,01-0,28]
Палочкоядерные, тыс/мкл	0,01 [0,00-0,13]	1,14 * <sup>3)</sup> [0,61-2,63]	0,00 [0,00-1,00]	0,00 <sup>1)</sup> [0,00-1,00]
Сегментоядерные, тыс/мкл	0,84 [0,76-2,44]	2,31 * <sup>3)</sup> [0,69-3,61]	3,30 ** [1,57-4,65]	3,35 *** <sup>1)</sup> [0,84-5,89]
Лимфоциты, тыс/мкл	3,84 [1,74-5,77]	3,18 * [2,31-4,01]	2,73 ** [2,05-2,93]	2,93 *** [1,88-3,33]
Моноциты, тыс/мкл	0,25 [0,05-0,49]	0,54 * [0,16-0,95]	0,53 ** [0,18-0,84]	0,53*** [0,18-0,84]

Примечание: Me – медиана, LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ – нижняя граница межквартильного интервала.

\* - 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 различий ( $p < 0,05$ ) между 3 подгруппой и группой сравнения (непараметрический критерий Манна-Уитни)

<sup>1)</sup> - различия показателей между 1-й и 3-й основными подгруппами при  $p < 0,05$  <sup>2)</sup> - различия показателей между 2-й и 3-й основными подгруппами при  $p < 0,05$  <sup>3)</sup> - различия показателей между 1-й и 2-й основными подгруппами при  $p < 0,05$  (двусторонний точный критерий значимости)

Прямо противоположная ситуация была обнаружена для абсолютного содержания лимфоцитов. Все три основные подгруппы возрастной категории до 5 лет имели достоверно более низкое содержание лимфоцитов в периферической крови, по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Внутри основных подгрупп различий не отмечено. В возрастной категории старше 5 лет статистически значимой разницы по уровню лимфоцитов в группе сравнения и основных подгрупп не зарегистрировано, однако внутри основных подгрупп максимально высокий уровень лимфоцитов зафиксирован в I основной подгруппе, далее по убывающей во III и II ( $p < 0,05$ ).

Таблица 25

Структура распределения популяций лейкоцитов у обследованных детей  
в возрасте старше 5 лет

Анализ	Группа сравнения (n=11) Me [LQ- UQ]	I основная подгруппа (n=29) (тимэктомия) Me [LQ- UQ]	II основная подгруппа (n=16) (без тимэктомии) Me [LQ- UQ]	III основная подгруппа (n=17) (без операции) Me [LQ- UQ]
Лейкоциты, тыс/мкл	5,40 [3,90-8,70]	6,22 [5,81-8,25]	6,10 [5,80-7,45]	6,10 [6,10-7,50]
Эозинофилы, тыс/мкл	0,17 [0,04-0,32]	0,28 [0,01-0,51]	0,2 [0,00-0,41]	0,16 [0,03-0,30]
Палочкоядерные, тыс/мкл	0,02 [0,00-0,09]	0,10 [0,00-0,48]	0,03 [0,00-0,13]	0,03 [0,00-0,12]
Сегментоядерные, тыс/мкл	2,08 [0,63-3,54]	2,88 [0,12-6,02]	3,37 [0,85-5,89]	3,21 [1,57-4,86]
Лимфоциты, тыс/мкл	3,75 [1,73-5,77]	3,22 <sup>1)</sup> [0,99-5,44]	2,72 <sup>**</sup> [1,69-3,74]	2,79 <sup>***</sup> [1,28-4,30]
Моноциты, тыс/мкл	0,27 [0,05-0,48]	0,58 [0,17-0,99]	0,58 [0,19-0,96]	0,53 [0,18-0,58]

Примечание: Me – медиана, LQ – верхняя граница межквартильного интервала, UQ – нижняя граница межквартильного интервала.  
<sup>\*</sup> - статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 1 подгруппой и группой сравнения, <sup>\*\*</sup> - статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 2 подгруппой и группой сравнения, <sup>\*\*\*</sup> - статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 3 подгруппой и группой сравнения (непараметрический критерий Манна-Уитни)  
<sup>1)</sup> - различия показателей между 1-й и 3-й основными подгруппами при  $p < 0,05$   
<sup>2)</sup> - различия показателей между 2-й и 3-й основными подгруппами при  $p < 0,05$   
<sup>3)</sup> - различия показателей между 1-й и 2-й основными подгруппами при  $p < 0,05$   
(двусторонний точный критерий значимости)

Количество Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) по относительному показателю (%) было сопоставимо ( $p > 0,05$ ) во всех основных подгруппах и группе сравнения (табл. 26). Основные различия касались Т-лимфоцитов с регуляторными функциями и тимических наивных Т-хелперных лимфоцитов.

Особенности распределения субпопуляций Т-лимфоцитов у детей  
исследуемых групп

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, Т-лимфоциты, %	62,10 [71,16-53,04]	59,81 [77,60-41,42]	61,87 [82,00-41,74]	60,16 [78,73-41,59]
CD3, Т-лимфоциты, тыс/мкл	2,32 [3,62-1,02]	1,68 [2,77-0,56]	1,66 [2,41-0,90]	1,67 [2,63-0,71]
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	39,49 [47,39-31,59]	29,51 * <sup>1)</sup> [45,50-13,61]	34,43 ** <sup>3)</sup> [47,61-21,26]	34,45 *** [45,26-23,63]
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , тыс/мкл	1,47 [2,33-0,62]	0,91 [1,62-0,17]	0,91 [1,29-0,53]	0,92 [1,25-0,60]
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	22,51 [26,68-18,34]	30,1 * [55,43-4,44]	28,33 ** [40,59-16,09]	25,89 *** <sup>1)</sup> [40,33-11,46]
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , тыс/мкл	0,84 [1,33-0,35]	0,86 [2,26-0,59]	0,53 [0,95-0,10]	0,59 [1,35-0,17]
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> , % от CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	49,14 [63,66-34,63]	42,6 * <sup>3)</sup> [61,74-23,88]	48,43 [74,30-22,57]	45,32 [74,37-16,26]
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> , 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 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CD31 <sup>+</sup> , % от CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup>	79,47 [89,5-69,3]	60,54 * [84,5-36,6]	73,85 <sup>3)</sup> [98,4-49,2]	77,84 <sup>1)</sup> [90,4-65,2]
CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CD31 <sup>+</sup> 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 различий (p<0,05) между 3 подгруппой и группой сравнения (непараметрический критерий Манна-Уитни)  
<sup>1)</sup> - различия показателей между 1-й и 3-й основными подгруппами при p<0,05 <sup>2)</sup> - различия показателей между 2-й и 3-й основными подгруппами при p<0,05 <sup>3)</sup> - различия показателей между 1-й и 2-й основными подгруппами при p<0,05 (двусторонний точный критерий значимости)

Уровень Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> в основных подгруппах достоверно отличался от группы сравнения в меньшую сторону (p<0,05). В I основной подгруппе количество Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> было самым низким и это требовало анализа (p<0,05).

Относительное содержание Т-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> у детей основных подгрупп было статистически достоверно выше, чем в группе сравнения (p<0,01). Внутри этих подгрупп наиболее высокий уровень зарегистрирован в I подгруппе детей, далее по убывающей во II и III (p<0,05). Не исключено, что данная реакция носила компенсаторный характер в ответ на снижение популяции Т-лимфоцитов хелперов (табл. 26).

Удельный вес наивных Т-хелперных лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> 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 (табл. 26).

Аналогичная ситуация была выявлена для субпопуляции тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>. 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 (таб. 26). Для подтверждения этого посыла о постепенном снижении в периферической крови количества этих клеток после тимэктомии [164] провели корреляционный анализ между субпопуляционным составом Т - лимфоцитов хелперов и временем, прошедшим от момента радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией (I основная подгруппа) (табл. 27).

Таблица 27

## Корреляционный анализ по Спирмену

Показатель	Время от момента радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) в месяцах (n=104)			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 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	0,2447	1,5560	0,1280	0,3741	2,4867	0,0174*
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс	0,0059	0,0362	0,9713	0,0741	0,0403	0,9681
CD45RA <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , % из CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	-0,4199	-2,8518	0,0070*	0,0168	0,1038	0,9179
CD45RA <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , тыс/мкл	-0,3543	-2,3357	0,0249*	0,0337	0,2081	0,8363
CD45RA <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD31 <sup>+</sup> , % из CD45RA <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	-0,3416	-1,9450	0,0591	0,4603	3,1965	0,0028*
CD45RA <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD31 <sup>+</sup> , тыс/мкл	-0,3816	-1,9850	0,0471*	0,1229	0,7635	0,4499

Примечание: n-число наблюдений, \* - статистическая значимость ( $p \leq 0,005$ ) Цветом выделены достоверно значимые уровни корреляций.

По результатам корреляционного анализа (табл. 27) между уровнями субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов - с одной стороны, продолжительностью временного периода прошедшим от момента радикальной коррекции ВПС в



сочетании с тимэктомией и возрастом на момент ее проведения - с другой, имеются достоверно значимые корреляции. Достоверно значимая положительная корреляция достигнута для пар «относительное содержание  $CD3^+CD4^+$  - возраст на момент радикальной коррекции (тимэктомии)» ( $r=0,37$ ;  $t=2,48$ ,  $p=0,0174$ ) и «относительное содержание  $CD4^+CD45RA^+CD31^+$  - возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии)» ( $r=0,46$ ;  $t=3,19$   $p=0,0028$ ). В результате, чем раньше выполнена радикальная коррекция ВПС (тимэктомия), тем меньше в периферической крови Т-лимфоцитов хелперов  $CD3^+CD4^+$  (относительно других субпопуляций) и в том числе, за счет тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$  (табл. 27).

Временной промежуток после радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) отрицательно коррелировал с количеством в периферической крови наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+$  ( $r=-0,42$ ;  $t=-2,85$ ,  $p=0,007$ ) – для относительного содержания и ( $r=-0,35$ ;  $t=-2,33$ ,  $p=0,249$ ) – для абсолютного содержания) и тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$  ( $r=-0,38$ ;  $t=-1,98$ ,  $p=0,0471$ ). Чем больше времени прошло от момента радикальной коррекции ВПС (тимэктомии), тем значимо ниже в периферической крови уровень наивных Т-лимфоцитов хелперов  $CD3^+CD4^+CD45RA^+$  и тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$ .

Исходя из полученных данных, можно предположить, что повышенная острая респираторная заболеваемость связана в первую очередь с фактом наличия ВПС, т.е. первичных гемодинамических нарушений (вне зависимости от характера оперативного вмешательства)

### Резюме

1. Пациенты с ВПС имели статистически значимые отклонения по массе и длине тела на момент рождения в сторону уменьшения данных показателей по отношению к группе сравнения. Наименьшие показатели отмечались у детей после радикальной коррекции ВПС в I подгруппе ( $p<0,05$ ).

2. 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 вне зависимости от оперативного вмешательства и его характера, но сопряженную с характером первичных гемодинамических нарушений. Время появления (от момента рождения) острых респираторных заболеваний у детей после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией было наименьшим ( $M=4,49$ ; CI 95% [8,44 - 0,54],  $p<0,05$ ).
3. Статистически значимых отличий по уровню лейкоцитов у детей основных подгрупп по отношению к группе сравнения не выявлено. Отмечено относительное повышение уровня сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов у детей основных подгрупп в возрастной категории до 5 лет ( $p<0,05$ ) (максимальный уровень этой субпопуляции лейкоцитов в периферической крови отмечен у детей III основной подгруппы и далее по убывающей – во II и I).
4. Относительное содержание лимфоцитов в периферической крови у детей в возрастной категории до 5 лет достоверно ниже в основных подгруппах по отношению к группе сравнения ( $p<0,05$ ). Самый высокий уровень лимфоцитов по отношению к II и III отмечен в I подгруппе (дети с тимэктомией) ( $p<0,05$ ). В возрастной категории детей старше 5 лет статистически значимой разницы с показателями группы сравнения не зарегистрировано.
5. Повышение уровня клеточных пулов лимфоцитов фенотипа ( $CD3^+CD8$ ) в основной подгруппе детей с ВПС с максимальным показателем в I основной подгруппе (дети с тимэктомией) может свидетельствовать об определенной компрометации (или неэффективной компенсации) иммунной системы у этих больных, что может вносить свою лепту в избыточную острую респираторную заболеваемость.
6. Радикальная коррекция ВПС в сочетании с тимэктомией приводит к уменьшению в периферической крови числа наивных Т-лимфоцитов хелперов  $CD3^+CD4^+CD45RA^+$  и наивных тимических Т-лимфоцитов хелперов с

фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$ . При проведении корреляционного анализа выявлена ассоциация между субпопуляционным составом Т-лимфоцитов хелперов в зависимости от времени, прошедшим от момента радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) и возраста на момент ее проведения (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 относительного количества 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).

7. Все выше представленные результаты позволяют сделать вывод о том, что радикальная коррекция ВПС в сочетании с тимэктомией приводит к изменению показателей Т-клеточного звена иммунной системы. Особенно эта динамика касается клеточной субпопуляции  $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$ . У здоровых детей она поддерживается в периферической крови постоянно и ее снижение происходит медленно параллельно темпам возрастной инволюции тимуса (в среднем в возрасте 10 лет). Остается открытым вопрос о том, сохраняются ли внетимические очаги Т-лимфопоэза у детей после тимэктомии.

#### ***4.3 Факторы риска развития отклонений в физическом развитии у детей после радикальной коррекции ВПС***

Основной задачей хирургического лечения ВПС является оптимальная коррекция гемодинамических нарушений, имеющих место при ВПС. Важная роль после хирургического лечения отводится физическому развитию ребенка – одному из важных показателей здоровья ребенка (в совокупности с заболеваемостью и демографическими данными). Физическое развитие зависит от ряда факторов социально-экономического, медико-биологического и

экологического характера. Наиболее стабильным показателем физического развития (ФР) является рост ребенка. В отличие от роста масса тела является довольно лабильным показателем, который сравнительно быстро реагирует и изменяется под влиянием различных причин.

На заключительном этапе исследования проводилось изучение ассоциативных взаимосвязей между ростом и массой тела детей, имеющих в анамнезе указание на радикальную коррекцию ВПС, и анамнестическими, иммунологическими и клиническими аспектами детей и их родителей. В таблице 28 представлены основные варианты отклонений в ФР детей основных подгрупп. Учитывая, тот факт, что между этими подгруппами не было достигнуто достоверно значимых различий по гендерному и возрастному составу, по степени сердечной недостаточности и функциональному классу, можно утверждать об их первичной сопоставимости.

Таблица 28

## Частота отклонений массы и роста у детей основных подгрупп в катамнезе

	I основная подгруппа (n=90) (тимэктомия)		II основная подгруппа (n=46) (без тимэктомии)		III основная подгруппа (n=38) (без операции)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Нормальный рост и масса тела	49	54,81***	20	43,48**	13	34,21 <sup>1)</sup>
Задержка роста (на фактический возраст)	10	11,5 <sup>1)</sup>	4	8,69	10	26,3***
Дефицит массы тела при нормальном росте	4	4,8	9	19,5	10	26,3 <sup>1)</sup>
Нормальный рост/опережение массы	27	28,8	13	28,2	5	13,1

Примечание: n-число наблюдений, \* - статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 1 и 2 подгруппами, \*\* - статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 2 и 3 подгруппами, \*\*\* - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) между 1 и 3 подгруппами (непараметрический критерий Манна-Уитни) <sup>1)</sup> - различия показателей между 1-й и 3-й основными подгруппами при  $p < 0,05$  <sup>2)</sup> - различия показателей между 2-й и 3-й основными подгруппами при  $p < 0,05$  <sup>3)</sup> - различия показателей между 1-й и 2-й основными подгруппами при  $p < 0,05$  (двусторонний точный критерий значимости)

При оценке ФР учитывали задержку или превышение роста и массы при показателях ниже 10%<sub>0</sub> и выше 90%<sub>0</sub> от возрастной нормы (от медианы). Надо напомнить, что III основная подгруппа формировалась детьми, ожидающими оперативное лечение. С этих позиций данная группа выступала, как первичная отправная точка в наблюдении за детьми с ВПС.

При оценке ФР у детей основных подгрупп выявлены следующие результаты: удельный вес детей с дисгармоничным развитием статистически выше в III основной подгруппе по отношению к I и ко II, в целом, это проявлялось, как задержкой роста на фактический вес (26,3% против 11,5 % и 13% соответственно,  $p < 0,05$ ), так и дефицитом массы тела (26,3 % против 4,81% и 19,5% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Клинически все пациенты основных подгрупп имели проявления сердечной недостаточности согласно классификации Стражеско 1Б – 2А степени, по NYHA II функциональный класс. *Отсутствие различий по степени гемодинамических нарушений перед оперативным лечением у детей основных подгрупп позволяет далее рассматривать влияние анамнестических, генетических, экологических факторов у пациентов I основной подгруппы, имеющих дополнительные факторы риска в виде тимэктомии.*

Решая вопрос, о том какие анамнестические, клинические характеристики ассоциированы с тем или иным отклонением в физическом развитии провели дополнительное сравнение их экспрессии с различными формами задержки ФР у детей I подгруппы (n=90) (табл. 29).

Таблица 29

Возможные предикторы развития отклонений физического развития у детей после радикальной коррекции ВПС (n=90)

Возможные предикторы	Категории детей с различными вариантами физического развития				
	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]	p <
Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMS (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
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
Возраст матери, в годах	27,04 [36,04-18,70]	22,70* [25,17-19,43]	25,1 [32,3-20,78]	27,04 [41,01-20,78]	0,05

Таблица 29 - Продолжение					
Возраст отца, в годах	27,81 [37,08-20,07]	25,00* [27,32-20,09]	27,23 [32,45-22,01]	28,56 [36,83-20,29]	0,01
Загрязнение по цезию <sup>137</sup> 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. Основные достоверно значимые различия представлены в тексте. * - 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 характером и степенью первичных гемодинамических нарушений, фактом проживания родителей (в том числе продолжительностью проживания конкретно матери) на территориях с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием <sup>137</sup>Cs, возрастом родителей на момент настоящей беременности. В то время как родители таковых детей, но с нормальным ФР были распределены по территориям с допустимой степенью загрязнения данным изотопом.

Отмечено, что матери и отцы детей с задержкой роста имели более молодой возраст, косвенно указывающий на недостаточные знания вопросов физического воспитания и питания ребенка (p<0,05).

Результаты корреляционного анализа у детей I основной подгруппы продемонстрировали наибольшую сопряженность задержки роста с повышенной частотой ОРЗ/году и временем появления первого эпизода ОРЗ (от момента рождения) (Таб. 30). Возраст на момент радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией у этих детей был достоверно меньше, чем у таковых с гармоничным ФР (Me=4,45 [7,10-1,8], p<0,05).

Корреляционный анализ по Спирмену у детей I основной подгруппы в зависимости от варианта физического развития

Категории детей с вариантами физического развития	Абс. число детей <i>n=90</i>	Число ОРЗ/год ( <i>n=90</i> )			Время появления ОРЗ (в месяцах) ( <i>n=90</i> )		
		<i>R</i>	<i>t(N-2)</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>t(N-2)</i>	<i>p</i>
1. Нормальный рост и масса тела	49	-0,28	2,17	<0,05*	0,14	0,91	>0,05
2. Задержка роста	10	0,24	2,10	<0,05*	-0,24	2,10	<0,05*
3. Дефицит массы тела	4	0,28	2,15	<0,05*	-0,12	0,82	>0,05
4. Нормальный рост/опережение массы	27	0,10	0,71	>0,05	0,08	0,62	>0,05

Примечание: n-число наблюдений, \* - статистическая значимость ( $p<0,05$ )

Следующим этапом работы была оценка значимости 93 изучаемых клинико-параклинических, социальных, антропологических характеристик на процесс формирования физического развития после радикальной коррекции ВПС. Оказалось, что 14 «позиций» из них, вносили 53,4% вклада в данный процесс. При этом значения собственных дисперсий каждого фактора превышали 1%, что свидетельствовало об их значимости.

Таблица 31

Вероятные предикторы формирования дисгармоничного физического развития (задержки роста) у детей I основной подгруппы после радикальной коррекции ВПС

№	Вклад фактора в общую дисперсию, %	Показатель	Факторный вес
1	13,09	Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC (Диагноз: 1,2,3,4,5)	0,88
2	5,60	Время проживания матери (до наступления настоящей беременности) на «загрязненной по цезию <sup>137</sup> Cs» территории, в годах	0,86
3	4,94	Время проживания отца (до наступления настоящей беременности) на «загрязненной по цезию <sup>137</sup> Cs» территории, в годах	0,85
4	4,32	Возраст матери, в годах	-0,94
5	4,05	Возраст отца, в годах	-0,8
6	3,31	Загрязнение по цезию <sup>137</sup> Cs (в баллах 0,1,2)	0,69
7	2,95	Сроки появления угрозы прерывания беременности, в неделях	-0,93
8	2,92	Срок родов, в неделях	-0,85
9	2,56	Масса тела при рождении, г	-0,82
10	2,38	Длина тела при рождении, см	-0,57

11	2,24	Оценка по Апгар (баллы 0-10)	-0,83
12	1,98	Возраст ребенка на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии), в месяцах	-0,76
13	1,94	Время от момента радикальной коррекции ВПС (тимэктомии), в месяцах	0,61
14	1,16	Перенесенные ОРЗ за 1 год, число	0,68
сумма	53,44		-

Наибольший вклад в процесс задержки роста по данным факторного анализа (табл. 30) вносят: нарушение первичной гемодинамики, возраст ребенка на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии), время проживания родителей (до наступления настоящей беременности) на «загрязненной по цезию  $^{137}\text{Cs}$ » территории, повышенная частота острых респираторных заболеваний в течение года.

Анализ линейной регрессии показал высокую ассоциацию задержки роста (длины тела) ( $R=0,52$ ;  $p<0,001$ ) с «нарушениями первичной гемодинамики», с «временем проживания матери и отца на загрязненной цезием  $^{137}\text{Cs}$  территории (в годах)», (табл. 32) (значимыми считали ассоциации при  $R>2$ ).

Таблица 32

Результат линейного регрессионного анализа факторов сопряженности с задержкой роста (на фактический возраст) у детей I основной подгруппы ( $n=90$ )

	b*	SE of b*	b	SE of b	t(387)	p<*
Intercept			0,99163	0,14751	6,722	0,000
Нарушения первичной гемодинамики (Диагноз: 1,2,3,4,5)	0,3495	0,04719	0,56573	0,07637	7,407	0,000
Время проживания матери на «загрязненной по цезию $^{137}\text{Cs}$ » территории, в годах.	0,1752	0,04463	0,00828	0,00211	3,926	0,000
Время проживания отца на «загрязненной по цезию $^{137}\text{Cs}$ » территории, в годах.	0,1216	0,04468	0,12956	0,04760	2,721	0,006
Уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием ( $^{137}\text{Cs}$ )	0,2107	0,04457	0,12954	0,02741	4,726	0,000

Примечание: b \* - регрессионный коэффициент для независимого признака (независимая переменная); SE для b \* - стандартная ошибка; b – стандартизованный коэффициент (коэффициент, позволяющий привести значения полученных множителей к единой системе измерения); t - Показатель, который показывает, во сколько раз полученное значение коэффициента превосходит его стандартную ошибку;  
\* - двусторонний точный критерий Фишера



Проведенный линейный регрессионный анализ позволил определять вероятность формирования отставания в физическом развитии в виде задержки роста у детей, имеющих в анамнезе радикальную коррекцию ВПС в сочетании с тимэктомией по ниже представленной формуле:

$$Y = ( 0,99 + (X_1 \times 0,57) + (X_2 \times 0,008) + (X_3 \times 0,13) + (X_4 \times 0,13) - (X_5 \times 0,03) ) \times 100 \%,$$

где Y – Вероятность формирования отставания по росту (в %); X<sub>1</sub> – нарушения первичной гемодинамики согласно Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC (класс диагноза 1, 2, 3, 4, 5); X<sub>2</sub> – время проживания матери на «загрязненной по цезию <sup>137</sup>Cs» территории (года); X<sub>3</sub> – время проживания отца на «загрязненной по цезию <sup>137</sup>Cs» территории (года); X<sub>4</sub> – уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием <sup>137</sup>Cs (в баллах); X<sub>5</sub> – уровень общих лейкоцитов в периферической крови (тыс/мкл).

Построенная модель свидетельствует о том, что уточненный диагноз по Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC, т.е. характер первичных гемодинамических нарушений, будут в первую очередь влиять у детей после радикальной коррекции ВПС на уровень физического развития (в данном случае - на задержку роста/длины тела). Повышение на один диагностический класс в Nomenclature сопряжено с 56,6% вероятностью развития у этих детей задержки роста в периоде после хирургического лечения (b= 0,56573; p<0,001). Для других форм нарушений физического развития регрессия была не достоверной.

Исходя из этого, была выполнена логистическая регрессия по отобраным в факторном анализе характеристикам для единого показателя «задержки роста» без учета нарушений массы тела. Согласно результатам логистического регрессионного анализа два предиктора были достоверно ассоциированы с задержкой роста: «возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии)» и «уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием <sup>137</sup>Cs». Достоверно значимые результаты логистической регрессии представлены в таблице 33.

Результаты логистического регрессионного анализа экологических и клинических характеристик при задержке роста у детей после радикальной коррекции ВПС

	b*	Стандартная ошибка	ОШ	95%-ДИ <sup>1)</sup>	p*
Уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием <sup>137</sup> Cs (в баллах 0, 1, 2)	1,034101	0,3505105	2,812576	1,408:5,614	0,00356
Возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) (в месяцах)	- 1,995804	0,5448188	7,358114	2,513:21,548	0,00032
Примечание: * - двусторонний точный критерий Фишера b <sub>i</sub> - регрессионный коэффициент для независимого признака <sup>1)</sup> - ДИ для ОШ – вычислялся по методу Woolf					

Для построения формулы нелинейной зависимости бинарной переменной от нескольких выше представленных характеристик использовалась логистическая регрессия. В качестве метода оценки применялся подход Квази-Ньютона (Quasi-Newton). Была получена следующая формула для расчета вероятности формирования задержки роста у детей после радикальной коррекции ВПС:

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

$$Z = (-57,29 + (X_1 \times 1,03) + (X_2 \times 24,04) - (X_3 \times 1,99) ), \text{ где:}$$

Y - Вероятность формирования отставания в физическом развитии (%);

X<sub>1</sub> – уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием <sup>137</sup>Cs (в баллах 0, 1, 2);

X<sub>2</sub> – Нарушения первичной гемодинамики (Диагноз: 1,2,3,4,5)

X<sub>3</sub> – возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) (в месяцах)

### Резюме

1. По результатам оценки ФР удельный вес детей с нормальными параметрами роста и массы тела в I и II основных подгруппах статистически значительно превышали таковые у детей III основной подгруппы (54,8% и 43,48% против 34%). Кроме того, необходимо отразить тот факт, что дети I и II

основных подгрупп имели значимое опережение массы тела по отношению к III. Данная динамика показателей в определенной степени отражает позитивный вклад оперативного лечения в физическое развитие детей.

2. Регрессионный анализ выявил высокую связь задержки роста 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 ( $b^*=0,175$ ,  $t=3,926$ ;  $p<0,000$ ) и отца ( $b^*=0,12$ ,  $t=2,721$ ;  $p<0,006$ ) на загрязненной цезием  $^{137}\text{Cs}$  территории», «степенью загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ » ( $b^*=0,21$ ,  $t=4,726$ ;  $p<0,000$ ). Суммарный вклад данных факторов общую дисперсию формирования выше обозначенной дисгармоничной конституции 53,44%

3. Результаты логистической регрессии указывают на два предиктора ассоциированных с отставанием в физическом развитии, проявляющееся задержкой роста: «возраст на момент радикальной коррекции ВПС» ( $\text{OR}=7,35$   $\text{CI}95\% [2,513:21,548]$ ,  $p=0,00032$ ) и «уровень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ » ( $\text{OR}=2,81$   $\text{CI}95\% [1,408:5,614]$ ,  $p=0,00356$ ).

4. 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 тимэктомии у этих детей был достоверно меньше, чем у таковых с гармоничным ФР ( $M_e=4,45 [7,10:1,8]$ ,  $p<0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные пороки сердца занимают лидирующую позицию среди всех врожденных аномалий развития у детей, имея тенденцию к дальнейшему росту [38, 63, 93, 179]. Несмотря на высокий уровень развития кардиохирургической помощи детям с ВПС, в ряде случаев течение отдаленного периода после оперативного лечения сопровождается низкой инфекционной резистентностью, отставанием в физическом развитии, сроки появления, которых зависят от типа ВПС (первичных гемодинамических нарушений), влияния социальных и макроэкологических факторов [174, 185]. На сегодняшний день оценка причин данного состояния неоднозначна [4, 61]. В связи с этим, изучение факторов, приводящих к формированию данных отклонений у детей после радикальной коррекции ВПС, и разработка прогностических критериев риска остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения.

Эффективное исследование эпидемиологии врожденных пороков развития у плода, и врожденных пороков сердца в постнатальном периоде (пренатальное и постнатальное ультразвуковое скрининговое исследование с использованием доплерометрии), является актуальной задачей современной медицины. По данным EUROCAT удельный вес ВПС в структуре всех врожденных пороков развития приближается к 50% [135, 152]. *Необходимо обозначить здесь цель нашего исследования и обосновать ее значимость (особенно в аспекте связи эпидемиологии ВПС и факторов риска неблагоприятного течения отдаленного послеоперационного периода).*

Для достижения поставленной цели изучены эпидемиологические показатели распространенности ВПС, структура ВПС у детей 0-17 лет, рожденных и проживающих на территории КО. Показатель распространенности ВПС КО на период окончания эпидемиологического исследования (2012 г.) составил 1099,10/100 тыс. детского населения и был сопоставим с показателем по РФ (1116,27/100 тыс. соответственно). В представленном исследовании анализировали два основных показателя: среднемноголетний показатель распространенности ВПС и средний темп

прироста (тенденции) формирования ВПС в последующие годы. Согласно полученным результатам эпидемиологического исследования, среднемноголетний показатель распространенности ВПС за период наблюдения составил 334,33 на 100 тыс. детского населения ( $^0/_{0000}$ ) (95% CI [319,11; 349,55]) и имел высокий уровень темпов прироста в динамике (Т сн. = + 10,88%,  $p < 0,05$ ). Аналогичные данные по РФ не найдены. При расчете данных показателей гендерных различий не отмечено ( $p = 0,2387$ ). Оба эти показателя объективно отражали эпидемиологическую ситуацию с ВПС в целом, и по отдельным формам - в частности. Среднемноголетний показатель распространенности отражал в определенной степени уровень организации и потенциал медицинской помощи в настоящее время, а темп прироста давал представление о динамике качества оказания медицинской помощи детям с ВПС в течение определенного времени. Данная эпидемиологическая ситуация является результатом не только модернизации здравоохранения России и увеличения возможностей и числа диагностического высокоразрешающего оборудования, но и наличия более объективных причин, и в первую очередь связанных с экологическим неблагополучием в регионе. В планировании медицинской помощи на последующие годы одним из аспектов должен быть акцент на увеличение числа высокотехнологичных операций в неонатальном и младенческом периодах.

Доказано, что эпидемиологические исследования ВПС с учетом параметров макроэкологии могут открывать новые знания относительно роли тех или иных факторов окружающей среды на формирование ВПС [2, 40]. Рост распространенности ВПС на территории КО дал основание для поиска тератогенов, из числа множества факторов макроэкологии, которые в принципе могли бы быть причиной (предиктором) данной динамики. Увеличение темпов прироста ВПС на территориях с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  (Т сн. = 13,24%,  $p < 0,05$ ), указывает на сопряженность данного фактора макроэкологии в формировании ВПС.

Согласно полученным данным проживание матери на территории с повышенным уровнем загрязнения радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  увеличивает вероятность рождения ребенка с ВПС на 13,1% ( $b^*=0,131 \pm 0,065$ ,  $t=2,00$ ;  $p=0,0461$ ). Выявленные ассоциативные связи с радиоактивным загрязнением поверхностных слоев почв позволяют высказать мнение о необходимости более глубоких и детальных исследований по влиянию последствий ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне на территории КО.

Модель формирования ВПС включает множественные причины, как правило, не всегда имеющие прямого специфического воздействия. Проспективное исследование вероятных причинно-следственных связей ВПС у 188 детей (2013-2015 гг.) показало еще ряд возможных предикторов, сопряженных с реализацией данной патологии. При оценке основных клинико-анамнестических характеристик матерей особое внимание заслуживают уже известные факторы, ассоциированные с формированием ВПС – это курение во время беременности, прием медикаментов и/или перенесенные ОРЗ в первом триместре; гестозы [11]. На основании проведенного анализа доказано, увеличение вероятности рождения детей с ВПС при наличии «ранней» угрозы прерывания беременности у женщин на 17,2% ( $b^*=0,172 \pm 0,065$ ,  $t=2,64$ ;  $p=0,0088$ ), низкие показатели длины тела ребенка при рождении на 18% ( $b^* = -0,187 \pm 0,065$ ,  $t = -2,896$ ;  $p=0,0041$ ). При анализе пренатального периода установлено, что дети с ВПС достоверно чаще, чем дети группы сравнения рождались с признаками задержки внутриутробного развития, проявляющимися низкими показателями длины и массы тела при рождении, а также с признаками перенесенной асфиксии.

При разделении группы детей с ВПС на 2 клинические подгруппы («синие» и «бледные» ВПС) выявили ряд различий между ними, преимущественно по клинико-анамнестическим и социальным характеристикам. В анамнезе пациентов с «синими» ВПС достоверно выше удельный вес случаев рождения детей с ВПС у кровных родственников, как по линии отца, так и по линии матери ( $OR=11.51$   $CI_{95\%}$  [3.19:42.28];  $p<0,05$ );

статистически значимо более высокий удельный вес курящих матерей во время беременности (OR=7,31 CI95% [2,03:26,87];  $p<0,0001$ ), злоупотребляющих алкоголем отцов (OR=25,15 CI95% [6,97:92,36];  $p<0,007$ ), процент женщин перенесших ОРЗ (OR=2,49 CI95% [0,69:9,16];  $p<0,04$ ) и/или принимавших медикаменты до 12 недель беременности (OR=5,7 CI95% [1,58:20,96];  $p<0,02$ ), а так же, имевших более длительную продолжительность угрозы прерывания беременности (OR=2,48  $p<0,001$ ). У детей с «бледными» ВПС постнатальный период по темпам физического развития на первом году жизни не отличался от группы сравнения, в то время как у детей с «синими» ВПС достоверно чаще встречались признаки дисгармоничного развития, преимущественно проявляющегося задержкой роста и дефицитом массы тела. Таким образом, «синие» ВПС были наиболее ассоциированы с негативными социальными и медицинскими факторами.

Согласно литературным данным, исследования в области «HLA и болезни» показали ассоциативные связи аллелей *HLA-DRB1\*03* и *HLA-DRB1\*11* с аутоиммунными заболеваниями, такими как: рассеянный склероз (OR= 2,8;  $P_{cor}=0,0029$ ), системная красная волчанка, сахарный диабет (в фенотипе *HLA-DRB1\*03, 04*), тиреоидит Хашимото, агаммаглобулинемия Брутона (первичный X-сцепленный иммунодефицит) [7, 103, 123, 165]. По этим многократно полученным в разных популяциях мира ассоциациям аллели *HLA-DRB1\*03* и *HLA-DRB1\*11* относят к полиморфным вариантам Iг гена, детерминирующим высокую активность иммунной системы индивидуума, что может приводить к нарушению толерантности к аутоантигенам [103, 140, 149]. В результате исследования определено, что у женщин, имеющих детей с ВПС значимо чаще в генотипе встречался *HLA-DRB1\*03* (OR=5.56 CI95% [2.16:4.24];  $p=0,0007$ ) и *HLA-DRB1\*11* (OR=4,31 CI95% [1,67:11,03];  $p=0,0036$ ) гена *HLA-DRB1* (таб. 18) по сравнению с женщинами группы сравнения. Анализ семейных аллелей и генотипов *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 всего 1,53% семей, имеющих здоровых детей (OR=13,6; CI95% [2,254:35,205],  $p < 0,001$ ). 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 была 8,47%, в группе сравнения – 0,51% (OR=12,61; CI95% [4,871:32,640],  $p < 0,001$ ).

Согласно закону Харди-Вайнберга, сам процесс наследования генов не влияет на частоту аллелей в популяции, а возможные изменения генетической структуры возникают вследствие других причин [7, 103 123, 165]. В процессе настоящего исследования линейные и логистическая регрессии по социальным, экологическим (загрязнение поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ ), генетическим и клиническим факторам, присущим родителям и детям с ВПС, а также макро- и микроокружению, показали ряд ассоциативных связей. Так в уравнение логистической регрессии вошли следующие переменные: отягощенная наследственность по рождению детей с ВПС по линии матери; загрязнение поверхностного слоя неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ ; наличие в генотипе женщины потенцирующего *HLADRBI\*11* и/или *HLADRBI\*03*, а также протективного *HLADRBI\*12* и алкоголизм женщины, нормальные темпы роста плода в пренатальный период. Ввиду логарифмической зависимости связь между несколькими независимыми («у» от экспоненты по «z») полученная вероятность не превышает 100% и может быть использована для прогноза. При апробации алгоритма определения риска формирования ВПС диагностическая эффективность теста с вышеуказанными переменными, в целом составила 78,3%. На основании этого запатентован способ прегравидарного прогнозирования ВПС, эффективность которого не только рассчитана, но и доказана на клинических примерах. Полученные результаты могут быть рекомендованы к использованию в практическом здравоохранении. Так, особое внимание надо уделять семейным парам, где имеется наследственная отягощенность по рождению детей с ВПС по линии жены и мужа. Особую тревогу из этой когорты будут вызывать курящие женщины ( $b^* = 0,236 \pm 0,093$ ,



$p=0,013$ ), имеющие в анамнезе репродуктивные потери ( $b^*=0,285\pm 0,093$ ,  $p=0,003$ ). Риск рождения у них детей с «синим» ВПС в 5 раз выше общепопуляционного. Эффективная профилактическая работа с этими семьями позволит уменьшить число рождения детей с «тяжелыми» ВПС.

Большое значение для постнатальной жизни ребенка имеет сам тип и время проведения хирургического лечения ВПС. Для оценки течения отдаленного послеоперационного периода у детей с ВПС, основная группа (188 детей) была разделена на подгруппы в зависимости от методики оперативного лечения. Дети, имеющие в анамнезе радикальную коррекцию ВПС в сочетании с тимэктомией, составляли 55%, 24,5% - дети с указанием на оперативное лечение ВПС с применением эндоваскулярных или иных технологий (без тимэктомии) и 20,5% - дети с ВПС, не имеющие на момент исследования оперативного вмешательства. Так как, в данном исследовании участвовала подгруппа «тимэктомированных» детей (т.е., казалось бы, иммунологически скомпрометированная по определению) представлял научный интерес сравнить характер острой респираторной заболеваемости у детей, включенных в исследование. Частоту и срок появления ОРВИ от момента рождения рассматривали, как один из показателей (маркёров) характеризующий состоятельность иммунной системы. Все дети с ВПС демонстрировали более высокую среднюю частоту ОРВИ (согласно критериям, предложенным А.А.Барановым и В.Ю. Альбицким) вне зависимости от наличия или типа операции на сердце и сосудах [82]. Однако наиболее высокая средняя частота ОРВИ была в III основной подгруппе (дети с ВПС, ожидающие оперативное лечение) ( $Me=3,34$ ; LQ- UQ [6,14: 0,55];  $p<0,05$ ). Данные факты говорят о том, что определяющую роль в избыточной острой заболеваемости респираторного тракта (вирусной этиологии) играет характер и степень нарушения гемодинамики, а само по себе оперативное лечение ВПС способствует формированию более качественной адаптации ребенка. У детей группы сравнения временной период до первого эпизода ОРВИ (от момента рождения) был более продолжительным ( $Me=21,63$ , LQ- UQ [28,20:20,04],  $p<0,05$ ) в

сравнении с детьми основных подгрупп. Среди основных подгрупп пациенты после радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией в анамнезе (I подгруппа) демонстрировали более короткий временной промежуток от момента рождения до первого эпизода ОРВИ ( $Me=4,49$ , LQ- UQ [0,54:8,44]  $p<0,05$ ) в сравнении с детьми II и III подгрупп.

В ходе проведенного исследования выявлено отклонение в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов, характеризующееся низким уровнем наивных Т-хелперных лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+$  и наивных тимических Т-хелперных лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+ CD31^+$  у пациентов с радикальной коррекцией ВПС в сочетании с тимэктомией. Статистически доказано, что между уровнями субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов - с одной стороны, возрастом ребенка на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) и временем после нее - с другой, имеются достоверно значимые корреляции. Достоверно значимая положительная корреляция достигнута для 2-х пар «абсолютное содержание  $CD3^+CD4^+CD45RA^+$  - временной промежуток от момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии)» ( $r=0,3543$ ,  $t=-2,3357$   $p=0,0249$ ) и «относительное содержание  $CD4^+CD45RA^+CD31^+$  - возраст на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии)» ( $r=-0,4603$ ,  $t=3,1965$ ;  $p=0,0028$ ). Эти данные указывают на то, что чем в более раннем возрасте проведена радикальная коррекция ВПС (тимэктомия), тем меньше в периферической крови субпопуляция (относительно других субпопуляций) тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$ . Аналогичные данные получены в работе Фроленко А.Л. (2011) с TREC [104]. Эти данные подтверждают, тот факт, что дифференцировка и выброс в кровь вышеобозначенных лимфоцитов была одной из основных функций ВЖ, удаление которой привело к сокращению этого клеточного пула со временем. В тоже время показано, что частота острых респираторных инфекций в подгруппе детей после радикальной коррекции ВПС с тимэктомией была достоверно выше, чем в группе сравнения, но сопоставима с другими

подгруппами детей с ВПС, где хирургического лечения не проводилось совсем, либо проводилось, но ВЖ не удалялась. Предполагается, что у большинства «тимэктомированных» детей с ВПС (I подгруппа) дифференцировка и созревание ВЖ произошли внутриутробно и своевременно. ВЖ к моменту удаления успела осуществить основные присущие ей функции, что отразилось в отсутствии различий по числу эпизодов ОРЗ за год у сравниваемых подгрупп. Функция любого органа связана с морфологической структурой, дифференцировка которой может быть нарушена или отсрочена (например, у детей с нарушениями внутриутробного развития) и являться своеобразным проявлением фетопатии. Скорее всего, тимус у этих детей к моменту операции также имел признаки незаконченной дифференцировки и не успел передать многие иммунорегуляторные функции на «периферию». На нем была сосредоточена большая часть иммуномоделирующих функций и удаление его в младенческом возрасте привело к более высокой инфекционной заболеваемости. Отсутствие тимуса или малый остаточный объем после тимэктомии у данной категории детей, прежде всего, нивелирует роль тимических гормональных факторов, (способствующих созреванию и пролиферации Т-лимфоцитов в периферических органах иммунной системы) и способствует прекращению пролиферации и выброса на периферию из вилочковой железы тимических наивных Т-лимфоцитов хелперов –  $CD4^+CD45RA^+CD31^+$ .

Важное значение имеет представление о характере физического развития детей до и после проведенного хирургического лечения ВПС. При оценке ФР в основных подгруппах выявлен наиболее высокий удельный вес детей с дисгармоничным развитием в III основной подгруппе по отношению к I и II. В целом это проявлялось, как задержкой роста на фактический вес, так и задержкой массы тела. Данная динамика соматометрических показателей преимущественно отражает позитивный вклад хирургического лечения в физическое развитие детей. На данном этапе исследования из I основной подгруппы исключены 14 пациентов имеющие остаточные гемодинамические

нарушения (остаточные стенозы, недостаточность AV-клапанов) после радикальной коррекции ВПС. Проведенный корреляционный анализ между такими клиническими характеристиками у детей I основной подгруппы как: нарушение физического развития - с одной стороны, и «возраст на момент радикальной коррекции ВПС», «частота острых респираторных инфекций за один год» - с другой, показал следующее: задержка роста имела отрицательную корреляцию с временем появления ОРЗ от момента радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) ( $r=-0,25$ ;  $t=2,11$ ;  $p<0,05$ ) и положительную корреляцию с среднегодовой частотой ОРЗ за один год ( $r=0,25$ ;  $t=2,11$ ;  $p<0,05$ ). Т.е., чем больше степень задержки роста у детей с радикальной коррекцией ВПС (тимэктомированных), тем раньше у них по времени проявляются ОРЗ и значимо выше их число в течение календарного года по отношению к таковым, но с нормальным ФР, а также детьми II, III подгруппы и группы сравнения.

Результаты продемонстрировали и положительную ассоциацию у детей с радикальной коррекцией ВПС (тимэктомированных) с отставанием в физическом развитии, проявляющимся в задержке роста в отдаленном послеоперационном периоде с возрастом на момент проведения радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) (OR=7,35 CI95% [2,513: 21,548],  $p=0,00032$ ) и уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$  (OR=2,81 CI95% [1,408: 5,614],  $p=0,00356$ ).

Дополнительными факторами риска можно считать массу тела при рождении ( $p<0,001$ ); длину тела при рождении ( $p<0,01$ ); перенесенные ОРЗ/год ( $p<0,05$ ); время появления первого эпизода ОРЗ ( $p<0,05$ ).

Выше представленные факторы: время проживания родителей на «загрязненной по цезию  $^{137}\text{Cs}$ » территории, наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем) являются управляемыми, при воздействии на которые можно планировать рождение ребенка без ВПС (качественная антенатальная профилактика, экологическое благополучие).

Высокую сопряженность формирования физической конституции и высокой инфекционной заболеваемости с возрастом на момент радикальной коррекции ВПС (тимэктомии) и временным промежутком после нее можно считать относительно контролируемой посредством антенатальной профилактики задержки внутриутробного развития (как фактора риска эмбриофетопатии), частичной тимэктомией при проведении радикальной коррекции ВПС и адекватным сроком оперативного лечения.

Выявленные факторы позволят сформировать группы риска среди женщин по рождению детей с ВПС с целью разработки плана диспансеризации. При рождении ребенка с ВПС знание факторов риска может быть использовано для формирования программы реабилитации после оперативного лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Получены новые эпидемиологические данные для Кемеровской области, характеризующиеся ростом среднемноголетнего показателя распространенности врожденных пороков сердца у детей и подростков (334,33<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> 95% CI [319,11: 349,55]) имеющего выраженную тенденцию к увеличению в динамике (Т сн. = + 10,88%). Среднемноголетний показатель распространенности сопряжен с увеличением показателя темпов прироста на территориях с повышенным уровнем загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием <sup>137</sup>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 <sup>137</sup>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  $^{137}\text{Cs}$  ( $p < 0,001$ ), «степень загрязнения поверхностных слоев неповрежденных почв радиоактивным цезием  $^{137}\text{Cs}$ » ( $p < 0,001$ ).

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 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  $^{137}\text{Cs}$ ) 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, сочетающейся с 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  $^{137}\text{Cs}$ ; возраст ребенка на момент выполнения радикальной коррекции ВПС в сочетании с тимэктомией. На основании полученных результатов с целью разработки реабилитационных мероприятий проводить расчет вероятности (%) формирования отклонений в физическом развитии.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – атриовентрикулярная коммуникация;

ВЖ – вилочковая железа;

ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения;

ВПС – врожденные пороки сердца;

ВПРПН – врожденные пороки развития периода новорожденности;

ГБУЗ КО «КОККД им. Л.С. Барбараша - Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера имени Л.С. Барбараша»;

ДОЗН – Департамент охраны здоровья населения;

ДОМС – двойное отхождение магистральных сосудов;

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки;

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки;

ЗВУР – задержка внутриутробного развития;

ИМ – иммунная система;

КоА – коарктация аорты;

КО – Кемеровская область

ЛА – легочная артерия

ОАП – открытый артериальный проток  
ОДК – отделение детской кардиологии  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОРЗ – острые респираторные заболевания  
ОШ - отношение шансов;  
ППС – приобретенные пороки сердца  
РФ – Российская Федерация;  
СА – стеноз аорты;  
СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца  
СЛА – стеноз легочной артерии;  
ССС – сердечно-сосудистая система;  
СФВПС - синдром формирования ВПС;  
МНК - метод наименьших квадратов;  
МРТ – магнитно резонансная томография;  
Т сн. – темп положительной тенденции (темп прироста);  
ТМС - транспозиция магистральных сосудов;  
ТФ – тетрада Фалло;  
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровского государственного медицинского университета» Минздрава России;  
ФГБНУ НИИ КПССЗ – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;  
HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген локуса DR (human leukocyte antigen DR);  
RTE (от recent thymic emigrants) – «недавние» эмигранты из тимуса.  
TREC – Т-рецепторные эксцизионные кольца  
(k) - коэффициент младенческой смертности



**ПРИЛОЖЕНИЯ**

## Приложение 1

**Классификация ВПС Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC*****1. Стенотические или обструктивные пороки левого сердца, которые могут быть на различных уровнях:***

- 1) аортальный стеноз (Aortic stenosis) на различных уровнях (подклапанный, клапанный, надклапанный);
- 2) коарктация аорты и ее крайняя форма — прерывание дуги аорты;
- 3) синдром гипоплазии левого сердца;
- 4) врожденный митральный стеноз и его крайняя форма — митральная атрезия;
- 5) синдром Шона: проявление совокупности обструкций левого сердца (митральный стеноз, аортальный стеноз, коарктация аорты);
- б) стенозы легочных вен.

***2. Стенотические или обструктивные пороки правого сердца:***

- 1) стеноз легочной артерии на различных уровнях, крайняя степень выраженности порока  
— атрезия ЛА с ИМЖП;
- 2) гипоплазия правого желудочка с гипоплазией или атрезией трикуспидального клапана;
- 3) тетрада Фалло с выраженной гипоплазией или атрезией ЛА.

***3. Пороки с перегрузкой правого желудочка:***

- 1) ДМПП изолированный или в сочетании с частичным аномальным дренажем легочных вен;
- 2) тотальный аномальный дренаж легочных вен.

***4. Пороки с перегрузкой левого желудочка:***

- 1) ДМЖП;
- 2) открытый артериальный проток;
- 3) дефект аортолегочной перегородки;
- 4) атриовентрикулярный канал.

**Анкета оценки состояния детской кардиологической службы региона**

1. ФИО (детского кардиолога), место работы, должность

2. Кадровый состав:

	Положено по штатному расписанию	Фактических лиц	Последняя специализация (год, база)	Наличие сертификата по данной специальности	Стаж работы по данной специальности
Детские кардиологи					

3. Нагрузка на поликлиническом приеме у детского кардиолога в отчетном году, имеющееся оборудование

4. Имеются ли на территории, детские специализированные: кардиологический центр, санатории-профилактории, кардиоревматологическое отделение, перинатальный центр.

5. Анализ стационарной кардиологической службы с указанием показателей работы специализированных коек в стационарах.

6. Численность общего населения в регионе (взрослые, дети, подростки)

7. Число детей, родившихся живыми за отчетный год

8. Число детей до года

9. Число плодов с ВПС, выявленных в антенатальном периоде методом УЗИ скрининга в отчетном году

10. Количество случаев прерывания беременности по поводу выявленных ВПС у плода за отчетный год

11. Количество и удельный вес ВПС из числа мертворожденных в отчетном году

12. Количество детей с ВПС, выявленных в отчетном году

13. Количество детей, состоящих на «Д» учете с ВПС (в том числе с ООО): всего, из них до года, 1-3 года, старше 3-х лет

14. Структура ВПС

15. Количество детей, оперированных с ВПС (с указанием федерального центра и диагноза)

## Приложение 2 - продолжение

16. Количество детей с ВПС, нуждающихся в оперативном лечении в текущем году, в том числе детей до года
17. Количество детей с реканализацией, нуждающихся в повторном оперативном вмешательстве
18. Количество детей с признаками бакэндокардита
19. Количество детей с НРС, оперированных в текущем году и нуждающихся в оперативном лечении
20. Численность детей с сердечно-сосудистой патологией, структура, в том числе в зависимости от возрастной категории
21. Движение диспансерной группы (Состояло на начало отчетного года, взято на учет в отчетном году) (по каждой нозологии)

## Приложение 3.

## Анкета пациента

1. Фамилия Имя Отчество (ребёнка) \_\_\_\_\_
  2. Дата рождения: \_\_\_\_\_
  3. Домашний адрес (город, район) (на момент бер-ти) \_\_\_\_\_
  4. Время (Длительность) проживания на данной территории матери (лет) \_\_\_ отца \_\_\_\_\_
  5. Мать, профессия, место работы \_\_\_\_\_ С.г. \_\_\_\_\_
  6. Отец – профессия, место работы \_\_\_\_\_ С.г. \_\_\_\_\_
  7. Образование матери (подчеркнуть) высшее, среднее, среднее специальное, нет
  8. Образование отца (подчеркнуть) высшее, среднее, среднее специальное, нет
  9. Возраст матери на момент настоящей бер-ти \_\_\_\_\_ возраст отца \_\_\_\_\_
  10. Семья (на момент настоящей беременности) (подчеркнуть) - полная, неполная
  11. Какая по счету настоящая беременность \_\_\_ Число беременностей, закончившихся: нормальными родами \_\_\_\_\_ медабортами \_\_\_\_\_, замершей беременностью \_\_\_\_\_ выкидышами (срок берем) \_\_\_\_\_ мертворожденными \_\_\_\_\_,
  12. Рождением ребёнка с врождёнными пороками развития ( в т.ч. другого ребенка в семье) \_\_\_\_\_ (указать какие) \_\_\_\_\_
- Медико-социальные сведения о матери: (факторы риска):
13. соц. статус родителей (мать, отец) (алкоголизм, наркомания) (указать, подчеркнуть)
 

	да	нет
--	----	-----
  14. курение матери во время настоящей бер-ти (подчеркнуть) да нет
  15. является ли мать носителем хронических вирусных инфекций (ЦМВ, ВПГ, гепатита, других инфекций – указать, подчеркнуть) да нет
  16. перенесённые во время беременности инфекции (подчеркнуть, указать сроки беременности)
 

краснуха	да	нет	
ОРВИ до 12 недель	да	нет	_____

Другие (какие указать) \_\_\_\_\_

17. принимались ли во время беременности медикаментозные препараты (противосудорожные, для сохранения беременности, другие? - указать, подчеркнуть) да нет
18. наличие сахарного диабета у матери (подчеркнуть) да (стаж заболевания) нет
19. хронические заболевания почек у матери (указать какие) да нет
- 
20. заболевания сердечно-сосудистой системы у матери (указать какие) да нет
21. подвергалась или нет мать лучевому воздействию (радиация, рентгеноскопические исследования (подчеркнуть) да нет
- Осложнения настоящей беременности (выбрать):
22. гестоз 1 половины (тошнота, рвота)
- 
23. гестоз 2 половины беременности (отеки, повышение артериального давления)
24. угроза выкидыша до 12 недель (подчеркнуть, указать срок беременности) да нет
25. повторная угроза самопроизвольного прерывания бер-ти (выкидыша) да нет
26. многоводие да нет
27. какие по счету настоящие роды \_\_\_\_\_ срок беременности (недель) \_\_\_\_\_
28. масса тела при рождении \_\_\_\_\_, длина тела \_\_\_\_\_, МРТ \_\_\_\_\_; оценка по Апгар \_\_\_\_\_
29. Темпы роста (подчеркнуть) нормальные, задержка роста с \_\_\_\_\_ мес.,
30. Темпы прибавки массы (подчеркнуть): нормальные, с опережением (с какого месяца, года) \_\_\_\_\_, отставание (с какого месяца, года) \_\_\_\_\_
31. была ли асфиксия при рождении да, нет
32. была ли родовая травма при рождении да, нет
33. было или нет перинатальное поражение ЦНС на первом году жизни да, нет
34. Грудное вскармливание (подчеркнуть): менее 4 месяцев, более 4 месяцев
35. Какова в среднем заболеваемость ОРВИ у ребенка: более 6-7 раз в год, до 4 раз в год
36. Ребенок детское дошкольное учреждение: посещает (с какого возраста) \_\_\_\_\_, нет
37. Туберкулез в семье: есть, нет
38. Реакция Манту: положительная, отрицательная
39. Проводились ранее рентгенологические исследования органов грудной клетки: да, нет
- Размеры вилочковой железы определяли на рентгенограмме грудной клетки или УЗИ? да (были нормальные, увеличены, уменьшены, неизвестно - подчеркнуть), нет
- 
40. Есть (или был ранее) у ребенка врожденный порок сердца? да (раньше проводилась или нет ему операция по поводу этого порока? да, нет)
- 
41. Отягощенная наследственность (подчеркнуть): по артериальной гипертонии до 50 лет, по ожирению, по сахарному диабету, по врожденным порокам сердца, по инфаркту миокарда до 50 лет, по инсульту до 50 лет, по подагре до 50 лет, по онкологии, по атопии (аллергии), по заболеваниям почек, по др. заболеваниям сердца, по др. эндокринопатиям

Предварительный клинический диагноз (заполняется врачом) \_\_\_\_\_

**Информированное согласие официального представителя**

Я, (ФИО официального представителя обследуемого (родители, опекуны)) \_\_\_\_\_

\_\_\_ настоящим подтверждаю свое добровольное согласие на участие в научном исследовании, проводимом Шмулевич Светланой Александровной моего ребёнка (опекаемого) \_\_\_\_\_ (дата рождения) \_\_\_\_\_

Я подтверждаю, что мне разъяснены цель исследования. Я согласен (на) на то, что состав и необходимый объем исследования будет определяться Шмулевич Светланой Александровной. Мне гарантировано сохранение конфиденциальной информации о состоянии моего ребёнка (опекаемого) и лечении в пределах, определяемых законодательством РФ (Федеральный закон «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (1993)). Я понимаю, что в любой момент могу завершить участие в исследовании. Я также проинформирован(а) о необходимости соблюдения условий, в которых выполняется исследование.

Дата заполнения \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

Приложение 4

### Индивидуальная карта ребенка

год наблюдения					
ФИ					
пол					
возраст на момент заполнения					
срок после тимэктомии					
первая операция					
повторная					
ДЗ					
Сопутств ДЗ					
ткань тимуса по УЗИ					
интраоперационно					
пиодермии					
кандидоз					
стоматит					
конъюнктивит					
лимфаденит					
бронхиты					
обструктивный бронхит					
отиты					
синуситы					
аденоидиты					
ИМВП					
диарея с дисбактериозом					
сепсис					
ОРЗ					
пневмонии					
детские инфекции					

	I подгруппа (n=104)			II подгруппа (n=46)			III подгруппа (n=38)			Группа сравнения (n=49)			P1,2	p1,3	p1,4	p2,3	p2,4	p3,4
	M	S	m	M	S	m	M	S	m	M	S	m						
образование матери	1,755102	1,66	0,24	1,951923	1,52	0,15	1,695652	1,36	0,20	2,578947	1,52	0,25	-0,3169	0,0895	-1,1759	0,4324	-0,9903	-1,3075
образование отца	1,714286	1,77	0,25	1,355769	1,42	0,14	1,630435	1,55	0,23	1,631579	1,58	0,26	0,5737	0,1205	0,1151	-0,4517	-0,4350	-0,0016
семья полная/неполная	0,755102	0,43	0,06	0,788462	0,41	0,04	0,869565	0,34	0,05	0,894737	0,31	0,05	-0,1045	-0,3408	-0,4137	-0,2694	-0,3510	-0,0786
возраст матери	25,61224	5,98	0,85	26,25962	4,49	0,44	25,36957	4,36	0,65	26,57895	4,72	0,79	-0,5701	0,1979	-0,7547	0,8539	-0,2887	-1,0087
возраст отца	28,12245	5,42	0,77	28,02885	4,72	0,46	27,63043	5,64	0,84	28,81579	5,70	0,95	0,0843	0,3871	-0,5281	0,3494	-0,6630	-0,8857
Кол-во беременностей в анамнезе	2,632653	1,50	0,21	3,009615	1,76	0,17	2,717391	2,31	0,34	2,263158	1,22	0,20	-0,6078	-0,1135	0,5718	0,4073	1,2193	0,6138
Счет нормальных родов	1,836735	0,85	0,12	2,134615	1,27	0,12	1,891304	1,27	0,19	1,868421	0,88	0,15	-0,6021	-0,0979	-0,0613	0,4352	0,5130	0,0395
м/аборт	0,510204	0,87	0,12	0,634615	1,07	0,10	0,5	0,72	0,11	0,342105	0,75	0,12	-0,2605	0,0212	0,3373	0,2925	0,6123	0,3279
выкидыши	0,22449	0,55	0,08	0,230769	0,54	0,05	0,108696	0,31	0,05	0,263158	1,00	0,17	-0,0173	0,3268	-0,0779	0,3865	-0,0690	-0,3336
Замершая беременность	0,061224	0,24	0,03	0,028846	0,17	0,02	0,043478	0,29	0,04	0	0,00	0,00	0,1435	0,0633	0,3291	-0,0596	0,2257	0,2074
Рождение детей с ВПС	0	0,00	0,00	0,028846	0,17	0,02	0,130435	0,34	0,05	0	0,00	0,00	-0,2257	-0,5789	0,9230	-0,3922	0,2257	0,5789
курение матери	0,040816	0,20	0,03	0,163462	0,37	0,04	0,195652	0,40	0,06	0	0,00	0,00	-0,4824	-0,5209	0,2415	-0,1040	0,8604	0,8001
алкоголизм матери	0	0,00	0,00	0,028846	0,17	0,02	0	0,00	0,00	0,026316	0,16	0,03	-0,2257	0,1580	-0,1600	0,2257	0,0121	-0,1600
наркомания матери	0,020408	0,14	0,02	0,019231	0,14	0,01	0	0,00	0,00	0,026316	0,16	0,03	0,0064	0,1429	-0,0271	0,1661	-0,0352	-0,1600
алкоголизм отца	0	0,00	0,00	0,096154	0,30	0,03	0,086957	0,28	0,04	0,026316	0,16	0,03	-0,5669	-0,4220	-0,1600	0,0345	0,2956	0,2300
наркомания отца	0	0,00	0,00	0,009615	0,10	0,01	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-0,0985			0,0985	0,0985	0,1520
носительство ХВИ матерей	0,285714	0,46	0,07	0,269231	0,66	0,06	0,086957	0,35	0,05	0,289474	0,84	0,14	0,0459	0,5785	-0,0083	0,5337	-0,0449	-0,4621
ОРВИ до 12 нед	0,142857	0,35	0,05	0,173077	0,38	0,04	0,23913	0,43	0,06	0,184211	0,39	0,07	-0,1022	-0,2841	-0,1214	-0,2076	-0,0348	0,1525
принимаемые медикам	0,040816	0,20	0,03	0,336538	0,85	0,08	0,282609	0,91	0,14	0,263158	0,64	0,11	-0,8854	-0,5965	-0,6030	0,1153	0,1682	0,0394
Хр. заболевания почек у матерей	0,183673	0,39	0,06	0,134615	0,48	0,05	0,152174	0,51	0,08	0,105263	0,39	0,06	0,1529	0,0865	0,2258	-0,0499	0,0878	0,5500
нефропатия у матерей	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	0,043478	0,21	0,03	0,052632	0,23	0,04	0,0590	-0,2480	-0,2710	-0,2480	-0,2710	-0,0350
заболевания ССС у матерей	0,102041	0,31	0,04	0,125	0,53	0,05	0,195652	0,45	0,07	0,026316	0,16	0,03	-0,0743	-0,2807	0,2847	-0,2045	0,3513	0,5506
Проживание матери на загр тер	0	0,00	0,00	0,019231	0,14	0,01	0	0,00	0,00	0,052632	0,23	0,04	-0,1661	0,0590	-0,2710	0,1661	-0,1477	-0,2710
Проживание отца на загр тер	0	0,00	0,00	0,019231	0,14	0,01	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-0,1661	0,1280	0,2490	0,1661	0,1661	0,2580
Преэклампсия	0,44898	0,50	0,07	0,346154	0,48	0,05	0,434783	0,50	0,07	0,421053	0,50	0,08	0,2991	0,0371	0,0709	-0,2546	-0,2079	0,0345
Гестационные отеки	0,204082	0,41	0,06	0,288462	0,46	0,04	0,26087	0,44	0,07	0,236842	0,43	0,07	-0,2637	-0,1610	-0,0909	0,0830	0,1515	0,0647
угроза прерывания до 12 нед	0,285714	0,46	0,07	0,317308	0,47	0,05	0,347826	0,48	0,07	0,315789	0,47	0,08	-0,0950	-0,1678	-0,0793	-0,0891	0,0043	0,0826
<b>сроки угрозы прерывания</b>	1,571429	3,49	0,50	3,423077	4,69	0,46	2,717391	4,07	0,61	3,894737	4,71	0,79	-1,8962	-1,0902	<b>-2,0506*</b>	0,6848	-0,4234	-0,9979
повторная угроза прерывания	0	0,00	0,00	0,394231	2,28	0,22	0,826087	3,39	0,51	1,184211	4,45	0,74	-0,8372	-1,1612	-1,3755	-0,5062	-0,8050	-0,3207
многоводие	0,081633	0,28	0,04	0,394231	2,56	0,25	0,065217	0,25	0,04	0,184211	0,39	0,07	-0,5824	0,0593	-0,3166	0,6154	0,3747	-0,3713
какие по счету роды	3,632653	1,50	0,21	4,009615	1,76	0,17	3,717391	2,31	0,34	3,263158	1,22	0,20	-0,6078	-0,1135	0,5718	0,4073	1,2193	0,6138
срок родов	38,22449	1,79	0,26	37,78846	2,62	0,25	38	2,48	0,37	38	2,16	0,36	0,6100	0,2838	0,2861	-0,2679	-0,2700	0,0000

Примечание: Т-критерий Стьюдента) (распределение признака нормальное, дисперсии равные) (цветом выделены достоверные различия) n-число наблюдений, M $\pm$ m, \*-статистически значимые различия

масса при рождении	3339,592	3,89	0,49	2994,894	642,02	62,36	3055		99,04	3143,053	557,29	92,88	2,6859*	20,2598*	14,2151*	-4,7311*		-6,35*
длина тела при рождении	51,87755	3,77	0,54	49,39423	4,22	0,41	49,82609	3,62	0,54	50,28947	3,47	0,58	2,5503*	1,9756	1,5028	-0,4431	-0,9004	-0,438
оценка по Апгар	7,938776	1,14	0,16	7,086022	1,25	0,12	6,97619	1,44	0,21	7,184211	1,29	0,22	1,5983	1,5656	1,2262	0,1895	-0,1693	-0,317
нормальные темпы роста в пренатальный период	0,877551	0,33	0,05	0,384615	0,49	0,05	0,586957	0,50	0,07	0,631579	0,49	0,08	1,6010	0,8336	0,6854	-0,5800	-0,6877	-0,111
задержка роста внутриутробно	0,040816	0,20	0,03	0,163462	0,37	0,04	0,108696	0,31	0,05	0,184211	0,39	0,07	-0,4824	-0,2471	-0,4676	0,1901	-0,0651	-0,225
отставание по весу внутриутробно	0,081633	0,28	0,04	0,259615	0,44	0,04	0,26087	0,44	0,07	0,315789	0,47	0,08	-0,6204	-0,5513	-0,6816	-0,0038	-0,1613	-0,144
опережение по весу внутриутробно	0,020408	0,14	0,02	0	0,00	0,00	0,021739	0,15	0,02	0	0,00	0,00	0,1429	-0,0065	0,1429	-0,1466		0,1466
Трансплацентарные инфекции	0,857143	0,35	0,05	0,903846	0,30	0,03	0,826087	0,38	0,06	0,736842	0,45	0,07	-0,1659	0,0947	0,3404	0,2653	0,5200	0,2461
Вакцинация (полная/неполная)	0,061224	0,24	0,03	0,076923	0,27	0,03	0,108696	0,31	0,05	0,263158	0,45	0,07	-0,0638	-0,1663	-0,6117	-0,1177	-0,5878	-0,44
Профилактика рахита	0,081633	0,28	0,04	0,288462	0,46	0,04	0,413043	0,50	0,07	0,421053	0,50	0,08	-0,7147	-0,9827	-0,9681	-0,3620	-0,3712	-0,02
Профилактика анемии	0,020408	0,14	0,02	0,168317	0,38	0,04	0,116279	0,32	0,05	0,131579	0,34	0,06	-0,6199	-0,3656	-0,3993	0,1786	0,1201	-0,04
перенесенные ОРВИ во время беременности	0,755102	0,43	0,06	0,875	1,12	0,11	1,152174	1,25	0,19	0,736842	0,92	0,15	-0,2900	-0,7975	0,0393	-0,5106	0,2698	0,7130
Отягощенная наследственность по ВПС по отцу	0,489796	0,51	0,07	0,394231	0,49	0,05	0,565217	0,50	0,07	0,578947	0,50	0,08	0,2760	-0,1968	-0,2260	-0,4887	-0,5102	-0,034
Отягощенная наследственность по ВПС по матери	0,020408	0,14	0,02	0,451923	0,87	0,08	0,26087	0,71	0,11	0,342105	0,75	0,12	-1,3329	-0,6756	-0,8459	0,4375	0,2404	-0,16
Загрязнение территории по цезию <sup>137</sup> Cs	0,755102	0,92	0,13	1,057692	0,96	0,09	1,26087	0,95	0,14	1,078947	1,00	0,17	-0,6369	-0,9659	-0,5930	-0,4185	-0,0417	0,3277
грудное вскармливание	0,510204	0,51	0,07	0,377788	0,57	0,06	0,293043	0,36	0,05	0,276579	0,44	0,07	0,3711	0,6133	0,6110	0,2574	0,2815	0,0461

Примечание: применен Т-критерий Стьюдента) (распределение признака нормальное, дисперсии равные) (цветом выделены достоверные различия) n-число наблюдений, данные представлены в виде  $M \pm m$ , \*-статистически значимые различия

**Структура сопутствующей патологии у обследованных детей**

Нозология	1 основная подгруппа тимэктомия (n=104)	2 основная подгруппа операция РЭО (n=46)	3 основная подгруппа нет операции (n=38)	Группа сравнения (n=49)	P1,2	P1,3	P1,4	P2,3	P2,4	P3,4
<b>Дети до 5 лет</b>										
Число наблюдений	n=66	n=26	n=21	n=38						
ИМВП	3 (4%)	1 (3,8%)	0	1 (2,6%)	0,57	0,12	0,11	0,45	0,43	0,30
БЛД	1 (1,5%)	1 (3,8%)	1 (4,7%)	1 (2,6%)	0,26	0,21	0,33	0,29	0,61	0,32
резид энцефалопатия	9 (13,8%)	3 (11,5%)	3 (14,2%)	3 (7,8%)	0,52	0,48	0,04*	0,86	0,22	0,03*
ЖДА	17 (25,7%)	6 (23,1%)	4 (19,1%)	7 (18,4%)	0,15	0,08	0,22	0,14	0,12	0,11
ППЦНС	12 (18,1%)	4 (15,4%)	3 (14,2%)	7 (18,4%)	0,45	0,57	0,53	0,09	0,46	0,27
ДСУ	9 (13,8)	3 (11,5%)	2 (9,5%)	1 (2,6%)	0,16	0,50	0,036*	0,40	0,04*	0,03*
рахит	15 (22,7%)	9 (34,6%)	6 (28,5%)	12 (31,5%)	0,06	0,31	0,61	0,37	0,16	0,24
обменная нефропатия	2 (3,03%)	1 (3,8%)	1 (4,7%)	1 (2,6%)	0,07	0,28	0,24	0,20	0,35	0,55
Аллергический дерматит	1 (1,5%)	1 (3,8%)	1 (4,7%)	1 (2,6%)	0,26	0,16	0,09	0,08	0,15	0,06
<b>Дети старше 5 лет</b>										
Число наблюдений	n=38	n=20	n=17	n=11						
ДЖВП	13 (34,2%)	6 (28,5%)	5 (29,4%)	3 (27,2%)	0,03*	0,027*	0,06	0,28	0,20	0,144
Неврозоподобное состояние	4 (10,5%)	1 (4,7%)	1 (5,8%)	1 (9%)	0,28	0,12	0,2	0,06	0,15	0,09
ИМВП	2 (5,2%)	1 (4,7%)	1 (5,8%)	0	0,26	0,06	0,33	0,08	0,06	0,07
Резид энцефалопатия	6 (15,7%)	2 (9,5%)	2 (11,7%)	1 (9%)	0,05*	0,26	0,02*	0,15	0,23	0,05*
ЖДА	1 (2,6%)	1 (4,7%)	1 (5,8%)	1 (9%)	0,28	0,11	0,06	0,2	0,15	0,07
ДСУ	8 (21,5%)	6 (28,5%)	2 (11,7%)	1 (9%)	0,26	0,33	0,02*	0,29	0,05*	0,06
НРС	5 (13,1%)	1 (4,7%)	1 (5,8%)	0	0,3	0,15	0,05*	0,06	0,05*	0,05*
Аллергический дерматит	2 (5,2%)	1 (4,7%)	1 (5,8%)	1 (9%)	0,26	0,06	0,15	0,2	0,15	0,06
Хр гастродуоденит	1 (2,6%)	1 (4,7%)	1 (5,8%)	0	0,15	0,53	0,06	0,08	0,20	0,09
ВСД	4 (10,5%)	2 (9,5%)	2 (11,7%)	1 (9%)	0,28	0,79	0,51	0,26	0,32	0,08
Тубинфицирование	6 (15,7%)	3 (15,1%)	3 (17,7%)	2 (18,1%)	0,83	0,68	0,58	0,16	0,22	0,14

Примечание: Применен: U-критерий Манна – Уитни, n=число наблюдений, p-уровень значимости\*-статистически значимые различия



**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев, А. К. Гистопатология вилочковой железы человека / А. К. Агеев. – Л.: Медицина, 1973. – 128 с.
2. Алдашева, Н. М. Частота и структура врожденных пороков развития у детей в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины Кыргызской Республики / Н. М. Алдашева // Педиатрия. – 2010. – № 6. – С. 137–139.
3. Алкогольный синдром плода / И. Н. Григович, И. И. Мебелова, М. З. Никула и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 1. – С. 10–13.
4. Анализ результатов и факторов риска в кардиохирургии новорожденных / Л. А. Бокерия, М. Р. Туманян, О. В. Филаретова и др. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно–сосудистые заболевания». – 2011. – Т. 12, № 5. – С. 30–40.
5. Анатомо-физиологические особенности и способы оценки поперечного размера и объема вилочковой железы у детей / И. В. Силантьева, Ю. И. Ровда, О. С. Бадьина и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2011. – № 2 (45). – С. 11–16.
6. Артамонова, Г. В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на распространенность сердечно–сосудистых заболеваний среди городского населения / Г. В. Артамонова, М. В. Табакаев // Вестн. РАМН. – 2014. – № 3. – С. 55–60.
7. Ассоциация HLA–DRB1 с репродуктивной патологией у женщин / Л. А. Гордеева, А. В. Шабалдин, А. Н. Глушков и др. // Медицинская иммунология. – 2007. – № 6. – С. 643–648.
8. Балаева, Л. С. Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения / Л. С. Балаева, А. Д. Царегородцев. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 223 с.
9. Барашнев, Ю. И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей: путеводитель по клинической генетике / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков. – М.: «Триада – X», 2004. – 560 с.
10. Безрукова, Д. А. Распространенность врожденных пороков сердца у детей г. Архангельска в зависимости от района проживания / Д. А. Безрукова, Н. Н.

- Силищева, А. А. Джумагазиев // Материалы научно-практического семинара, посвященного памяти профессора Н.А. Белоконь. – Астрахань, 2003.
11. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология: рук-во / Ю. М. Белозеров. – М.: МЕДпресс–информ, 2004. – 600 с.
  12. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – М., 1987. – Т. 1. – С. 216–300.
  13. Белоконь, Н. А. Врожденные пороки сердца: рук-во / Н. А. Белоконь, В. П. Подзолков. – М.: Медицина, 1991. – 352 с.
  14. Беляков, В. Д. Общие принципы и методические основы эпидемиологии неинфекционных заболеваний / В. Д. Беляков, А. В. Чаклин, И. Р. Голубев // Труды АМН СССР: сб. ст. – М., 1986. – Т. 1. – С. 79–91.
  15. Беляков, В. Д. Эпидемиология / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев. – М.: Медицина, 1989. – 416 с.
  16. Беспалова, Е. Д. Анализ причин возникновения ВПС у плода / Е. Д. Беспалова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 3. – С. 29–36.
  17. Беспалова, Е. Д. Пренатальная диагностика критических врожденных пороков сердца / Е. Д. Беспалова, А. И. Тюменева, О. Г. Суратова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 6. – С. 50–60.
  18. Беспалова, Е. Д. Пренатальная диагностика патологии конотрункуса / Е. Д. Беспалова, О. Г. Суратова, А. И. Тюменева // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 3. – С. 36.
  19. Богачёв Е.В. Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков сердца и крупных сосудов у детей города Омска / Е. В. Богачев, О. В. Антонов, С. И. Артюкова, Г. П. Филиппов // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - Том 26. - №1(1). - С 154-158.
  20. Бокерия, Л. А. Актуальные вопросы развития сердечно–сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии в Российской Федерации / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. – Т. 13. - № 5. – С. 28–32.

21. Бокерия, Л. А. Заболеваемость и врожденные пороки системы кровообращения у детей (распространенность и коррекция) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 1. – С. 3–10.
22. Бокерия, Л. А. Общие тенденции показателей заболеваемости врожденными пороками сердца населения Российской Федерации / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, И. В. Самородская // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 5. – С. 28–32.
23. Бокерия, Л. А. Сердечно–сосудистая хирургия – 2001. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М.: Изд–во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. – 100 с.
24. Бокерия, Л. А. Сердечно–сосудистая хирургия – 2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 144 с.
25. Бокерия, Л. А. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010–2014 гг.) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Вестн. Росздравнадзора. – 2016. – № 1. – С. 63–69.
26. Бондаренко, И. А. Особенности формирования здоровья детей, подвергшихся воздействию радиации, на различных сроках гестации / И. А. Бондаренко // Вопр. современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 46–49.
27. Бочков, Н. П. Медицинская генетика: рук-во для врачей / Н. П. Бочков, А. Ф. Захаров, В. И. Иванов. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
28. Бочков, Н. П. Направления исследований по наследственной патологии в педиатрии / Н. П. Бочков, Ю. Е. Вельтищев // Педиатрия. – 1989. – № 5. – С. 5–11.
29. Бочков, Н. П. Наследственность человека и мутагены внешней среды / Н. П. Бочков, А. Н. Чеботарев. – М., 1998. – С. 76–78.
30. Василенко, И. Я. Радиоактивный цезий – 137 / И. Я. Василенко // Природа. – 1999. - №3. – С. 70-76.

31. Василенко, И. Я. Семипалатинский полигон: медико–биологические исследования результатов ядерных взрывов / И. Я. Василенко // Энергия: экономика, техника, экология. – 2004. – № 5. – С. 26–36.
32. Верзилина, И. Н. Анализ динамики и структуры аномалий развития среди новорожденных детей в Белгороде / И. Н. Верзилина, Н. М. Агарков, М. И. Чурносов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 40.
33. Виноградов, К. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность и современное состояние проблемы / К. В. Виноградов // Здоровье ребенка. – 2007. – № 6 (9). – С. 42–51.
34. Воеводин, С. М. Возможности эхографического исследования тимуса новорожденного / С. М. Воеводин // Вопр. охраны материнства и детства. – 1989. – № 4. – С. 38–43.
35. Врожденные пороки развития у детей в республике Башкортостан (по данным мониторинга за 2007–2012 гг.) / З. Ф. Аскарлова, А. К. Марданова, Р.А. Аскарлов и др. // Рос. педиатрический журн. – 2014. – № 2. – С. 4–9. (вставить в структуру) ГЛЮС
36. Гаврилова, О. Е. Генетические аспекты нарушений эмбрионального развития человека / О. Е. Гаврилова, О. Л. Шестовских, Т. А. Казарчук // Медицинская генетика. – М., 2005. – Т. 4, № 4. – С. 170–171.
37. Галактионов, В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. – 383 с.
38. Государственный доклад Минздравсоцразвития РФ, РАМН, Госкомстата РФ "О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2008 году" [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.lawmix.ru/medlaw/7335>. – 01.03.2014
39. Грицко, Г. И. Описание экологической карты Кемеровской области / Г. И. Грицко, В. И. Овденко, Л. П. Баранник; Кемеровский обл. комитет охраны окружающей среды и природных ресурсов. – Кемерово, 1996. – 53 с.

40. Дегтярева, Е. А. Иммуотропные средства в детской кардиологии / Е. А. Дегтярева, Л. Г. Кузьменко, Н. А. Тюрин // Вестн. аритмологии. – 2000. – № 18. – С. 20–21.
41. Демикова, Н. С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.) / Н. С. Демикова, А. С. Лапина // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 91–98.
42. Демикова, Н. С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.09 / Н. С. Демикова. – М., 2005. – 44 с.
43. Донецкова, А. Д. Новый подход к исследованию тимопоэза при тимомегалии у детей / А. Д. Донецкова, М. Ф. Никонова, П. Д. Ваганов // Иммунология. – 2014. – № 4. – С. 204–208.
44. Донецкова, А. Д. Новый подход к исследованию Т–лимфопоэза с помощью определения Т–эксцизионных колец в эксперименте и клинике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.03.03 / А. Д. Донецкова. – М., 2014. – 224 с. CD
45. Жученко, Л. А. Профилактика врожденных пороков развития у плода и новорожденного: пособие для врачей / Л. А. Жученко, В. П. Краснопольский. – М., 2001. – 33 с.
46. Жученко, Л. А. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области, по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000–2005 гг. / Л. А. Жученко, А. Б. Летуновская, Н. С. Демикова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 30.
47. Ивановская, Т. Е. Патология тимуса у детей / Т. Е. Ивановская, О. В. Зайратьянц, Л. В. Леонова. – СПб.: Сотис, 1996. – 270 с.
48. Кемелева, З. Вилочковая железа / З. Кемелева; пер. с болг.; под общ. ред. проф. Р.М. Хаитова. – М.: Медицина, 1984. – 256 с.
49. Клинический случай эктопии тимуса шейной локализации у ребенка 5 месяцев / Н. С. Грачев, Г. А. Новичкова, И. Н. Ворожцов и др. // HEAD&NECK. Russian Journal. – 2014. – № 3. – С. 43–45.

50. Кобринский, Б. А. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации / Б. А. Кобринский, Н. С. Демикова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 4. – С. 152–154.
51. Ковалев, И. А. Организация специализированной кардиологической помощи детям с сердечно–сосудистыми заболеваниями в Сибирском Федеральном округе / И. А. Ковалев, В. В. Безляк, В. В. Ковалев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 32.
52. Козлова, С. И. Мониторинг врожденных пороков развития: учеб. пособ. для врачей / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Н. Н. Прытков. – М.: РМАПО, 2001. – 34 с.
53. Кудрявцев, И. В. Т–клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки / И. В. Кудрявцев // Рос. иммунологический журн. – 2014. – Т. 8 (17), № 4. – С. 947–964.
54. Кулаков, С. В. Структура врожденных пороков сердца у детей по данным эхокардиографии за 2000–2004 гг. / С. В. Кулаков // Интенсивная терапия. – 2005. – № 2. – С. 15–18.
55. Лазюк, Г. И. Тератология человека: руководство для врачей / Г. И. Лазюк. – М.: Медицина, 1991. – 480 с.
56. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
57. Лучкевича, В. С. Основы социальной медицины и управления здравоохранения: учеб. пособие / В. С. Лучкевича. – СПб.: СПбГМА, 1997. – 184 с.
58. Любомудров, В.Г. Коррекция врожденных пороков сердца в периоде новорожденности / В. Г. Любомудров, В.Л. Кунгуцев, В.А. Болсуновский // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 9.
59. Ляпин, В. А. Социально значимая патология детского населения промышленного центра Западной Сибири / В. А. Ляпин // Сибирь–Восток. – 2005. – № 3. – С 9–11.
60. Макинодано, Т. Иммунология старения / Т. Макинодано, Э. М. Юниса. – М.: Мир, 1980. – 280 с.

61. Малюков, Н. И. Структура детской инвалидности вследствие врожденных пороков развития / Н. И. Малюков, Л. Е. Азанова, И. Т. Черных // Медико–социальная экспертиза и реабилитация. – 2003. – № 1. – С. 45–47.
62. Минайчева, Л. И. Распространенность и структура врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Л. И. Минайчева, С. В. Буйкин, Т. Л. Новоселова и др. // Российский педиатрический журнал. – 2008. - №5. – С. 14-17.
63. Минина, В. И. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития плодов и новорожденных в Новокузнецке / В. И. Минина, В. И. Ликстанов, С. А. Ларин // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 1. – С. 19.
64. Мирзаян, Э. И. Анализ первичной инвалидности вследствие врожденных аномалий у детей в Российской Федерации в динамике за 5 лет (2005–2009гг.) / Э. И. Мирзаян // Вестн. Всероссийского общества специалистов по медико–социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – М., 2010 – № 4.
65. Мирзаян, Э. И. Структура инвалидности вследствие врожденных аномалий (пороков развития) у детей с учетом тендерных особенностей / Э. И. Мирзаян // Вестн. Всероссийского общества специалистов по медико–социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – М., 2011. – № 3. – С. 31–36.
66. Мировая статистика здравоохранения 2012 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http:// www.who.int/qho/publications/world-health-statistics/2012/ru/](http://www.who.int/qho/publications/world-health-statistics/2012/ru/) – 27.05.2016.
67. Моисеев, А. А. Цезий 137. Окружающая среда. Человек / А. А. Моисеев. – М.: Энергоатомиздат, 1985. – 121 с.
68. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе / И. С. Старская, А.В. Полевщиков // Иммунология. – 2013. – № 5. – С. 271–275.
69. Мутафьян, О. А. Врожденные пороки сердца у детей / О. А. Мутафьян. – М.: BINONpublishers, 2002. – С.11–21.

70. Мутафьян, О. А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 479 с.
71. Норман Дрейпер. Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия. Applied Regression Analysis / Норман Дрейпер, Гарри Смит. – М. : Диалектика, 2007. – 912 с.
72. Нормы радиационной безопасности / Санитарные правила и нормативы СанПин 2.6.1.2523 – 09 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://standartov.ru > norma\\_doc/6/6853/index.htm](http://standartov.ru > norma_doc/6/6853/index.htm). – 20.05.2016.
73. О мониторинге врожденных пороков развития у детей: Приказ Минздрава РФ от 10 сент.1998 г. N 268 (ред. от 02.11.1999)
74. О совершенствовании оказания кардиохирургической помощи детям в Республике Башкортостан: Приказ Министерства здравоохранения Республики Башкортостан от 24 авг. 2006 г. № 190–Д [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/935112750>. – 20.05.2016.
75. Общие тенденции показателей заболеваемости врожденными пороками сердца населения Российской Федерации / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, И. В. Самородская и др. // Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 5. – С. 28–34.
76. Окулов, А. Б. Эктопия вилочковой железы / А. Б. Окулов // Детская хирургия. – 2002. – № 3. – С. 54–55.
77. Ослобление эмиграции Т–лимфоцитов из тимуса при тимомегалии у детей / П. Д. Ваганов, А. Д. Донецкова, М. Ф. Никонова и др. // Рос. медицинский журн. – 2012. – № 5. – С. 27–29.
78. Особенности эхографии вилочковой железы у детей в различные возрастные периоды / А. И. Вербицкая, Ю. А. Солохин, Н. Ф. Назарова и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 34.
79. Осокина, Г. Г. Структура заболеваемости и смертности у детей первого года жизни: учеб. пособ. / Г. Г. Осокина, И. В. Абдулатипова, А. А. Корсунски; под общ. ред. М. А. Школьниковой, Л. А. Кравцовой. – М.: ИД «Медпрактика», 2002. – С. 146–160.



80. Попкова, Л. В. Формирование врождённых пороков развития в условиях крупного промышленного города / Л. В. Попкова, Е. В. Коськина, Н. Э. Калинина // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2003. – № 4(15). – С. 31–36.
81. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учеб. пособие для вузов / под ред. чл.–корр. РАМН, проф. В. З. Кучеренко. – М.: ГЭОТАР–Мед, 2004. – 186 с.
82. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // *Педиатрия*. – 2010. – Т 89, №2. – С. 137 – 145.
83. Радиационная обстановка Томской области / Сайтбеков И. Ч., Волков И. В. // *Реферат*. – 2013. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.tny.in.ua/study/refs/d132/file220668.htmlhtm>. – 02.09.2017
84. Радченко, С. Г. Устойчивые методы оценивания статистических моделей: монография. – К.: ПП «Санспарель», 2005. – 504 с.
85. Распространенность активного и пассивного курения в семьях московских школьников I-III классов / М. Б. Котова, И. Н. Ильченко, Г. Г. Введенский и др. // *Профилактическая медицина*. – 2009. – № 5. – С. 23–28.
86. Распространенность курения среди женщин России / Т. В. Камардина, И. С. Глазунов, Л. А. Соколова и др. // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. – 2002. – № 1. – С. 7–12.
87. Региональная программа мониторинга врожденных пороков развития среди новорожденных детей на территории Иркутской области / Т. Н. Самойлова, Н. В. Протопопова, В. П. Ильин // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2005. - №5(43). – С. 85-90.
88. Решение коллегии Минздрава РФ «Совершенствование кардиохирургической помощи новорожденным и детям первого года жизни с врождёнными пороками сердца». Протокол №2 от 05.02.2002 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.Lawmix.ru/med.php?id=9234>. – 20.05.2016.
89. Ровда, Ю. И. Заболеваемость, смертность и структура сердечно–сосудистой патологии (ССП) у детей в Кемеровской области и Российской Федерации / Ю. И. Ровда // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2007. – № 1(28). – С. 3–6.

90. Ройт, А. Основы иммунологии: пер с англ. / А. Ройт. – М.: Мир, 1991. – 328 с.
91. Роль табакокурения в формировании современных показателей общественного здоровья / И. А. Трубачева, В. С. Кавешников, В. Н. Серебрякова и др. // Сибирский медицинский журн. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 15–21.
92. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития / В. И. Антонова, Е. В. Богачева, Ю. Ю. Китаева // Экология человека. – 2010. – № 6. – С. 30–35.
93. Санджиев, А. С. Врожденные пороки сердца: распространенность, структура и лечение среди детей Саратовской области / А. С. Санджиев, В. В. Козлов, П. А. Гниლოსыр, М. Б. Хмара // Бюджетень медицинских Интернет-конференций. - №4. – 2014. – С. 823-823.
94. Сапин, М. Р. Анатомия человека / М. Р. Сапин, Г. Л. Балич. – М.: Медицина, 1996. – С. 40–68.
95. Седова, Н. Б. Роль врожденных пороков развития в структуре младенческой смертности / Н. Б. Седова // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории медицины. – 2005. – № 2. – С. 14–16.
96. Соболюк, Н. В. Врожденные пороки сердца у детей: пособие для педиатров / Н. В. Соболюк. – Омск, 2006. – 100 с.
97. Специальный доклад Уполномоченного по правам человека в Кемеровской области «О нарушении прав граждан Кемеровской области, подвергшихся радиационному воздействию вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне». – Кемерово: Кузбассвуиздат, 2006. – 34 с.
98. Стефани, Д. В. Клиническая иммунология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. – Л.: Медицина, 1977. – 280 с.
99. Сукало, А. В. Транзиторные нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных / А. В. Сукало, А. К. Ткаченко, Е. К. Хрусталева // Журн. Гродненского гос. медицинского ун-та. – 2015. – № 3. – С. 5–11.
100. Тамазян, Г. В. Совершенствование диагностики и организации медицинской помощи детям при врожденных пороках развития сердечно-сосудистой

- системы в Московской области / Г. В. Тамазян // Детские болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 1. – 4–7.
101. Тимукова, А. К. Клинико–эпидемиологические особенности ВПС у детей Чувашской Республики [Электронный ресурс] / А. К. Тимукова, Ю. М. Белозёров, М. В. Краснов. – Режим доступа: <http://www.ecg.ru/conf/childcardio2000>.
102. Тодоров, С.С. Врожденные пороки сердца и аорты у детей первого года жизни (анализ секционного материала за 2000–2007 гг.) / С. С. Тодоров // Детские болезни сердца и сосудов. – 2008. – №4. – С. 57–60.
103. Федоров, М. В. Репродуктивное здоровье женщин и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением / М. В. Федоров, В. И. Краснопольский, А. М. Лягинаская. – М.: Медицина, 1997. – 376 с.
104. Фроленко, А. Л. Клинико–иммунологическая характеристика детей после тимэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08, 14.03.09 / А. Л. Фроленко. – Оренбург, 2011. – 26 с.
105. Хаматханова, Е. М. Эпидемиологические аспекты врождённых пороков развития / Е. М. Хаматханова, Ю. И. Кучеров // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 35–39.
106. Харченко, В. П. Болезни вилочковой железы / В. П. Харченко, Д. С. Саркисов, Г. А. Ветшев. – М.: Триада–Х. – 1998. – 232 с.
107. Шабалдин, А. В. Иммуногенетические аспекты раннего онтогенеза: автореф. дис. ... д–ра мед. наук: 14.00.36 / А. В. Шабалдин. – Челябинск, 2007. – 38 с.
108. Шарыкин, А. С. Врожденные пороки сердца: рук-во для педиатров, кардиологов, неонатологов / А. С. Шарыкин. – М.: Изд–во «Теремок», 2005. – 384 с.
109. Шарыкин, А. С. Неотложная помощь новорожденным с врожденными пороками сердца / А. С. Шарыкин. – М.: Изд–во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2000. – 44 с.
110. Шарыкин, А. С. Перинатальная кардиология: рук-во для педиатров, акушеров, неонатологов / А. С. Шарыкин. – М.: «Волшебный фонарь», 2007. – 264 с.

111. Шихранов, А. А. Пренатальная диагностика и хирургическое лечение врожденных пороков сердца / А. А. Шихранов, М. Р. Туманян, Е. Д. Беспалова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2005. – № 5. – С. 21–27.
112. Школьникова, М. А. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно–сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации / М. А. Школьникова, И. В. Абдулотипова, С. Ю. Никитина // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 4. – С. 4–14.
113. Школьникова, М. А. Современные тенденции сердечно–сосудистых заболеваний и смертности у детей / М. А. Школьникова // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 4–8.
114. Щербина, И. В. Шейная локализация aberrантной вилочковой железы / И. В. Щербина, Е. А. Степанова, В. Б. Банина // Детская хирургия. – 2009. – № 1. – С. 52.
115. Экологическая карта Кемеровская области [Электронный ресурс] / науч. ред. Г.И. Грицко, И. М. Гаджиев; ст. ред. А. В. Молостова; ред. В. Д. Топчилова. – 1:500 000. – Новосибирск: Росткартография, 2011. – 1 к. – Режим обращения: <http://admknz.ru/actionDocument.do?id=51928>. – 29.05.2016.
116. Экология: методические указания к практическим занятиям и самостоятельной работе [Электронный ресурс] для студентов направления 140400.62 «Электроэнергетика и электротехника», профиль 140416.62 «Электрооборудование и электрохозяйство предприятий, организаций и учреждений», очной формы обучения / А. Ю. Игнатова. – Кемерово: КузГТУ, 2014.
117. Эсмурзиева, З. И. Ультразвуковая характеристика вилочковой железы плодов разных сроков гестации и детей первого года жизни / автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / З. И. Эсмурзиева. – М., 2008. – 24 с.
118. Этиология, распространённость, классификация врожденных пороков сердца [Электронный ресурс]: заболевания сердечно–сосудистой системы. – Режим доступа: <http://www.cardioportal.ru/porokiserdsa/1.html> – 12.04.2016

119. Якубовская, Е. Л. Семипалатинский ядерный полигон: вчера, сегодня, завтра / Е. Л. Якубовская, В. И. Нагибин, В. П. Суслин. – Новосибирск, 2000. – 130 с.
120. Ярилин, А. А. Т–клетки недавние эмигранты из тимуса / А. А. Ярилин, А. Д. Донецкова // Иммунология. – 2012. – № 6. – С. 326–334.
121. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis / Endorsed by the American Academy of Family Physicians, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, N 4. – P. 1774–1793.
122. An immunologist's guide to CD31 function in T–cells / F. M. Marelli–Berg, M. Clement, C. Mauro et al. // J. Cell Sci. – 2013. – N 126. – P. 2343–2352.
123. Analysis of HLA DR, HLA DQ, C4A, FcγRIIa, FcγRIIIa, MBL, and IL–1Ra allelic variants in Caucasian systemic lupus erythematosus patients suggests an effect of the combined FcγRIIa R/R and IL–1Ra 2/2 genotypes on disease susceptibility / A. Jönsen, A. Bengtsson, G. Sturfelt et al. // Arthritis Res. Ther. – 2004. – Vol. 6. – P. 557–562.
124. Ariane, J. M. Congenital heart disease in the general population. Changing prevalence and age distribution / J. M. Ariane, S. M. Andrew, I. Raluca // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 163–172.
125. Ariane, J. Marelli. Lifetime Prevalence of Congenital Heart Disease in the General Population From 2000 to 2010 / Ariane J. Marelli, Raluca Ionescu–Ittu, Andrew S. Mackie // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 749–756.
126. Association Between Maternal Exposure to Ambient Air Pollution and Congenital Heart Disease: A Register–based Spatiotemporal Analysis / P. Dadvand, J. Rankin, S. Rushton et al. // Am. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 173, N 2. – P. 171–182.
127. Bazso, J. Weight gain in twins between 28 and 42 weeks of gestation. / J. Bazso, B. Doihay, Ö. Pohanka, // Zbl. Gynäkol. – 1970. – Vol. 20. – P. 628 - 633.
128. Boughman, J. A. Familial risk of congenital heart disease assessed in a population based epidemiology study / J. A. Boughman, K. A. Berg, J. A. Asternborski // Am. J. Med.Genet. – 1987. – Vol. 26. – P. 839–849.

129. Congenital heart disease in the general population. Changing prevalence and age distribution / J. M. Ariane, S.M. Andrew, I. Raluca et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 163–172.
130. Connecting Teratogen–Induced Congenital Heart Defects to Neural Crest Cells and Their Effect on Cardiac Function / G. H. Karunamuni, P. Ma, S. Gu et al. // *Birth. Defects Res. C Embryo Today*. – 2014. – Vol. 102, N 3. – P. 227–250.
131. Correlation between recent thymic emigrants and CD31+ (PECAM–1) CD4+ T cells in normal individuals during aging and in lymphopenic children / S. Junge, B. Kloeckener–Gruissem, R. Zufferey et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 3270–3280.
132. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: Maternal diet modifies the primate fetal epigenome / K. M. Aagaard–Tillery, K. Grove, J. Bishop et al. // *J. Mol. Endocrinol.* – 2008. – N 41. – P. 91–102.
133. Douek, D. C. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection / D. C. Douek, R.D. McFarland, P. H. Keiser // *Nature*. – 1998. – Vol. 396. – P. 690–695.
134. Early origins of adult disease: approaches for investigating the programmable epigenome in humans, nonhuman primates, and rodents / S. Radhika, R. Ganu, H. Alan et al. // *ILAR J.* – 2012. – Vol. 53, N 3. – P. 306–321.
135. Effects of Air Pollution on the Risk of Congenital Anjmalies: A Systematic Review and Meta–Analysis / E. K. Chen, D. Zmirou–Navier, C. Padilla et al. // *Int. J. Environ Res. Public. Health*. – 2014. – Vol. 11, N 8. – P. 7642–7668.
136. Effects of hypoxia its relationship with apoptosis, stem ceiiis, and angiogenesis on the thymus of children with congenital heart defects: a morphological and immunohistochemical stude / A. B. Ceyran, S. Senol, F. Guzelmeric et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, N 7. – P. 8038–8047.
137. Efforts of the human immune system to maintain the peripheral CD8+ T cell compartment after childhood thymectomy / M. Zlarny, G. Almanzar, W. Parson et al. // *Immun Ageing*. – 2016. – Vol. 13, N 3. – P. 1–13.

138. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil / V. C. P. Junior, R. C. Cavalcante, W. C. Junior et al. // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2015. – Vol. 30, N 2. – P. 219–224.
139. Epigenetic regulation of cardiac myocyte differentiation / K. Oyama, D. El-Nachef, Y. Zhang et al. // *Front. Genet.* – 2014. – N 5. – P. 375.
140. Epigenetic regulation of cardiovascular differentiation / K. Ohtani, S. Dimmeler et al. // *Cardiovascular Research.* – 2011. – Vol. 90. – P. 404–412.
141. Establishment of relational Model of Congenital Heart Disease Markers and GO Functional Analysis of the Association between its Serum Markers and Susceptibility Genes / M. Liu, L. Zhao, J. Yuan et al. // *Comput. Math. Methods Med.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–16.
142. Ethanol exposure alters early cardiac function in the looping heart: a mechanism for congenital heart defects. / G. Karunamuni, S. Gu, Y. Q. Doughman et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, N 3. – P. 414–421.
143. Eurocat [Electronic resource]. – URL: <http://www.eurocat/network.eu>. – 10.02.2016.
144. Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood / D. Sauce, M. Larsen, S. Fastenackels et al. // *Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119. – P. 3070–3078.
145. Free breathing contrast-enhanced time-resolved magnetic resonance angiography in pediatric and adult congenital heart disease / J. A. Steeden, B. Pandya, O. Tann et al. // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2015. – Vol. 17, N 1. – P. 1–10.
146. Fry, T. J. Current concepts of thymic aging Springer Semin / T. J. Fry, C. L. Mackall // *Immunopathol.* – 2002. – N 24. – P. 7–22.
147. Generation of functional thymocytes in the human adult / B. D. Jamieson et al. // *Immunity.* – 1999. – N 10. – P. 569–575.
148. Genetic testing in congenital heart disease: A clinical approach / M. A. Chaix, G. Andeifinger, P. Khairy et al. // *World J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 8, N 2. – P. 180–191.

149. Genetics of Congenital Heart Disease: The Glass Half Empty / A. C. Fahed, B. D. Gelb, J. G. Seidman et al. // *Circ. res.* – 2013. – Vol. 112. N 4. – P. 1–21.
150. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis / H. Kumar, R. Lund, A. Laiho et. al. // *mBio.* – 2014. – N 5. – P. 2113–2114.
151. Hirotsugu, K. Complete but not partial thymectomy in early infancy reduces T-cell-mediated immune response: Three-year tracing study after pediatric cardiac surgery / K. Hirotsugu, T. Tominaga, M. Sugano // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 145. – P. 656–662.
152. Hoffman, J. I. E. Incidence of Congenital Heart Disease: II. Prenatal Incidence / J. I. E. Hoffman // *Pediatr. Cardiol.* – 1995. – Vol. 16. – P. 155–165.
153. Hoffman, J. I. E. The incidence of congenital heart disease / J. I. E. Hoffman, S. Kaplan // *JACC.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1890–1900.
154. Human recent thymic emigrants: identification, expansion, and survival characteristics / J. Hassan, D.J. Reen et al. // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 1970–1976.
155. Hypertrofié thymique chez l'enfant au-delà 2 ans / J.C. Hoeffel, L. Mainard, A. M. Worms et al. // *Radiology J. Cepur.* – 1994. – Vol. 14/1. – P. 9–15.
156. Immune Dysfunction in Children with CHARGE Syndrome: A Cross-Sectional Study / M. T. Y. Wong, A. J. A. Lambeck, M. Burg et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (11). – P. 1–16.
157. Immune Dysregulation after Cardiothoracic Surgery and Incidental Thymectomy: Maintenance of Regulatory T Cells despite / Impaired Thymopoiesis / N. J. Halton, P. Gooper, D. Y. H. Chen et al. // *Clin. Dev. Immunology.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 2–11.
158. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man / S. Brearley, T. A. Gentle, M. I. Baynham et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol. 70. – P. 322–327.



159. Immunity-mediated diseases and human immunogenetics (accomplishments and prospects) / I. I. Dedov, R. M. Khaitov, L. P. Alexeev et al. // *Diabetes mellitus*. – 2016. – Vol. 19, N 1. – P. 8–15.
160. Is A Shorter Atrioventricular Septal Length An Intermediate Phenotype In The Spectrum Of Non-Syndromic Atrioventricular Septal Defects? / S. S. Patel, L. T. Mahoney, T. L. Burns et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25, N 7. – P. 782–789.
161. Jamieson, B. D. Generation of functional thymocytes in the human adult / B. D. Jamieson // *Immunity*. – 1999. – № 10. – C. 569–575.
162. Jin, B. A meta-analysis of HLA-DR polymorphism and genetic susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy / B. Jin, X. P. Luo, H. C. Ni // *Molecular biology reports*. – 2012. – Vol. 39(1). – P. 221–226.
163. Kelly, K. A. Analysis of recent thymic emigrants with subset- and maturity-related markers / K. A. Kelly, R. Scollay // *Int. Immunol.* – 1990. – Vol. 2. – P. 419–425.
164. Kohler, S. Life after the thymus: CD31+ and CD31- human naive CD4+ T-cell subsets / S. Kohler, CA. Thiel // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – P. 769–774.
165. Lee, H. J. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review / H. J. Lee, C. W. Li, S. S. Hammerstad // *J. Autoimmun.* – 2015. – Vol. 64. – P.82–90.
166. Longitudinal analysis of immune function in the first 3 years of life in thymectomized neonates during cardiac surgery / E. Mancebo, J. Clemente, J. Sanchez // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol. 154. – P. 375–383.
167. Low thymic output in the 22q11,2 deletion syndrome measured by CCR9+CD45RA+ T cell receptor rearrangement excision circles / K. Lima, T. G. Abrahamsen, I. Foelling et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 98–107.
168. Madhok, A. B. Levels of Recent Thymic Emigrant Cells Decrease in Children Undergoing Partial Thymectomy during Cardiac Surgery / A. B Madhok, A.

- Chandrasekran, V. Parnell // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2005. – Vol. 12 (5). – P. 563–565.
169. Maternal Exposure to Criteria Air pollutants and Congenital Heart Defects in Offspring: results from National Birth Defects Prevention Study / J. A. Stingone, T. J. Luben, J. L. Daniels et al. // *Environ Health Perspect.* – 2014. – Vol. 122, N 8. – P. 863–872.
170. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a Systematic review based on 173687 malformed cases and 11,7 million controls / A. Hackshaw, C. Rodeck, S. Boniface // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 589–604.
171. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis / J. Gordon, N. R. Manley // *Development.* – 2011. – Vol. 138, N 18. – P. 3865–3878.
172. Merckenschlager, M. Limiting dilution analysis of proliferative responses in human lymphocyte populations defined by the monoclonal antibody UCHL1: implications for differential CD45 expression in T cell memory formation / M. Merckenschlager, L. Terry, R. Edwards // *Eur. J. Immunol.* – 1988. – Vol. 18. – P. 1653–1661.
173. Michalik, J. The association of HLA–DRB1 and HLA–DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population / J. Michalik, D. Čierny, E. Kantorová // *Neurol. Res.* – 2016. – P. 1–8.
174. Micro–computed Tomography Provides High Accuracy of Congenital Heart Disease Diagnosis in Neonatal and Fetal Mice / A. J. Kim, R. Francis, X. Liu et al. // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 6, N 4. – P. 551–559.
175. MicroRNAs in congenital heart disease / T. Smith, C. Rajakaruna, M. Caputo et al. // *Ann Transl Med.* – 2015. – Vol. 3, N 21. – P. 1–10.
176. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome / A. H. Carey, D. Kelly, S. Halford et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – N 51. – P. 964–970.
177. Mori, K. The perivascular space as a path of hematopoietic progenitor cells and mature T cells between the blood circulation and the thymic parenchyma / K. Mori, M. Itoi, N. Tsucamoto // *Int. Immunol.* – 2007. – Vol.1. – P. 745–753.

178. Neonatal thymectomy: does it affect immune function? / P. R. Wells, E. Smogorzewska, M. J. Barr // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 115. – P. 1041–1046.
179. Prevalance of Congenital Anomalies in Infants with in Utero Exposure to Antiretrovirals / K. M. Knapp, S. B. Brogly, D. G. Muenz et al. // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – Vol. 31, N 2. – P. 164–170.
180. Programming of neuroendocrine self in the defect in the development of neuroendocrine autoimmunity / V. Geenen, G. Bodart, S. Henry et al. // *Front Neurosci.* – 2013. – Vol. 7, N 187. – P. 1–10.
181. Quality of Life and Congenital Heart Disease in Childhood and Adolescence / J. Bertoletti, G. C. Marx, S. P. Hattge et al. // *Arg. Bras. Cardiol.* – 2014. – Vol. 102, N 2. – P. 192–198.
182. Reproductive and Developmental Toxicity of Formaldehyde: A Systematic Review / A. Duong, C. Steinmaus, C. M. McHale et al. // *Mutat Res.* – 2011. – Vol. 728 (3). – P. 118–138.
183. Risk and Prevalence of Developmental Delay in Young Children with Congenital Heart Disease / K. A. Mussatto, R. G. Hoffmann, G. M. Hoffman et al. // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133, N 3. – P. 570–577.
184. Rogier, van Gent. Long-term restoration of the human T-cell compartment after thymectomy during infancy: a role for thymic regeneration? / R. V. Gent, Alvin, S. A. Schadenberg et al. // *Blood.* – 2011. – Vol. 118. – P. 627–634.
185. Roifman, C. M. Studies of patients' thymic aid in the discovery and characterization of immunodeficiency in humans / C. M. Roifman // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 203. – P. 143–155.
186. Sauce, D. Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood / D. Sauce, M. Larsen, S. Fastenackels et al. // *J. Clin. Invest.* – 2009. – N 119. – P. 3070–3078.

187. Sex Differences in Mortality in Children Undergoing Congenital Heart Disease Surgery. A United States Population–Based Study / A. Marelli, K. Gauvreau, M. Landzberg et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 234–240.
188. Shimosato, Y. Tumors of the thymus and related lesions / Y. Shimosato, K. Mukai // *Atlas of tumor pathology: tumors of the mediastinum*, fasc 21, ser 3. – Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997. – P. 158–168.
189. Singh, S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis / S. Singh, S. Bhattad., D. Danda // *Int J Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 17 (3). – P. 233–236.
190. Studi of stillbirth and major congenital anomaly among newborns in the high–level natural radiation areas of Kerala, Indian / G. Jaikrishan, K. R. Sudheer, V. J. Andrevs et al. // *J. Community Genet*. – 2013. – N 4. – P. 21–31.
191. The Association of Maternal Lifestyle with Birth Defects in Sgaanxi Province, Northwest China / L. Pei, Y. Kang, Y. Cheng et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, N 9. – P. 1–13.
192. The Immune System in Chilren with Malnutrition – A Systematic Reviev / M. J. H. Rytter, L. Kolte, A. Briend et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (8). – P. 1–19.
193. The impact on congenital hearts disease on the quality of patients and their families in Saudi Arabia / A. S. Azhar, Z. H. AlShammasi, R. E. Higgi et al. // *CSaudi Med J*. – 2016. – Vol. 37, N 4. – P. 392–402.
194. The Thymus: A Com – prehensive Review / M. Nishino, S. K. Ashiru, O. N. Kocher et al. // *RadioGraphics*. – 2006. – Vol. 26. – P. 335–348.
195. Thymic emigration revisited / Tom M. McCaughtry, Matthew S. Wilken, Kristin A. Hogquist et al. // *J. Experim. Med*. – 2007. – Vol. 204. – № 11. – P. 2513–2520.
196. Thymic function and impaired maintenance of peripheral T–cell populations in children with congenital heart disease and surgical thymectomy / N. J. Halnon, B. Jamieson, M. Plunkett et al. // *Pediatr. Res*. – 2005. – Vol. 57. – P. 42–48.
197. Thymus Size and Age–related Thymic Involution: Eariy Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma / J. Gui, L. M. Mustachio, D. Su et al. // *Aging Dis*. – 2012. – Vol. 3(3). – P. 280–290.

198. Tönis, Org. Transcriptional regulation by AIRE: molecular mechanisms of central tolerance / O. Tönis, A. Rebane // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – N 8. – P. 948–957.
199. Two subsets of naive T helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood / S. Kimmig, G.K. Przybylski, C.A. Schmidt et al. // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 195. – P. 789–794.
200. Voigt, M. Analysis of children born in 1992 in the Federal Republic of Germany. Part 1: new biometry percentiles for newborns. / M. Voigt, K.T.M. Schneider, K. Jährig. // *Geburtsh. u. Frauenheilk.* – 1996. – Vol. 56. – P. 550-558.
201. Uranium and other contaminants in hair from the parents of children with congenital anomalies in Fallujah, Iraq / S. Alaani, M. Tafash, C. Busby et al. // *Confl. Health*. – 2011. – N 5. – P. 1–15.
202. Wilkinson, J. L. Congenital Heart Surgery (Nomenclature) and Database Project: corrected (discordant) transposition of the great arteries (and related malformations) / J. L. Wilkinson, A. D. Cochrane, T. R. Karl // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 69, N 3. – P. 236–248.
203. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER Package 2008 [Electronic resource]. – URL: [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report\\_full\\_2008.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf).
204. Ye, P. Reevaluation of T cell receptor excision circles as a measure of human recent thymic emigrants / P. Ye, D. E. Kirschne // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 4968–4979.
205. Young, J. In vitro responses of human CD45R0brightRA– and CD45R0–RAbright T cell subsets and their relationship to memory and naive T cells / J. L. Young, J. M. Ramage, J. S. Gaston // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 2383–2390.

## БЛАГОДАРНОСТИ

### **Автор выражает глубокую благодарность:**

Научному руководителю, заведующему кафедрой педиатрии и неонатологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального обучения «Кемеровской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессору Ровде Ю.И. за помощь на этапах выполнения работы и ценные замечания.

Благодарность: за консультативную помощь на всех этапах выполнения работы д.м.н. Шабалдину Андрею Владимировичу; за проведение иммунологических исследований коллективу иммунологической лаборатории ГАУЗ ОКБ; за набор контрольной группы коллективу ООО «Современные медицинские технологии».