

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

КОВАЛЬ ОЛЕКСАНДРА ПАВЛІВНА



УДК 616.12-053.1-053.2:546.1+542.945

**ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ТОКСИЧНИХ МЕТАЛІВ
ТА МЕТАЛОЇДІВ У ФОРМУВАННІ ВРОДЖЕНИХ ВАД
СЕРЦЯ ТА МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ –2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», (м. Київ), Донецькому національному медичному університеті імені М. Горького

Науковий керівник – доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Муквіч Олена Миколаївна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), головний науковий співробітник відділення хвороб сполучної тканини у дітей

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України
Волосовець Олександр Петрович,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри педіатрії № 2

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України
Лазоришинець Василь Васильович,
ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» (м. Київ), перший заступник директора

Захист дисертації відбудеться «1» грудня 2015 р. о 13 годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ) (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ) (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

Автореферат розісланий «28» жовтня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Проблема вроджених вад серця (ВВС) та магістральних судин (МС) актуальна у всьому світі, в тому числі в нашій країні, через значний їх відсоток у структурі всіх аномалій розвитку (до 30,0 %), неухильне зростання частоти та поширеності (Ю.Г. Антипкін, 2009; R. Francine, 2014; D. Linde, 2011). Так, в Україні за період 1992–2012 рр. темп зростання цих вад склав 100 % (МОЗ України, 2012). Щорічно у світі народжується близько 1 мільйона дітей з вродженими вадами серця та магістральних судин, при цьому в Україні – 5,5 тисяч (R. Francine, 2014; О.П. Волосовець, 2014). В 2014 р. кількість дітей з вродженими аномаліями системи кровообігу в нашій країні склала 60 360 (О.П. Волосовець, 2015). Кардіоваскулярні мальформації нерідко стають причиною термінування вагітності, антенатальної загибелі плода (EUROCAT, 2014; H. Dolk, 2011). При їх природному перебігу майже 50,0 % хворих не доживають до 1 місяця, 70,0 % – помирають на першому році життя, а 20,0 % – стають неоперабельними у зв'язку з незворотними змінами в органах та системах (В.В. Лазоришинець, 2009; А.І. Кім, 2007). Діти з цією патологією мають підвищений ризик раптової смерті, яка нерідко є першим проявом вчасно не діагностованих ВВС та МС (С.С. Тодоров, 2008; L. Hamilton, 2011).

Незважаючи на досягнення кардіохірургії та медичної генетики, попередження формування аномалій розвитку серцево-судинної системи (ССС), їх первинна профілактика залишаються найбільш актуальними (В.В. Лазоришинець, 2009; G.D. Webb, 2012; L. Hamilton, 2011;).

На даний час ВВС та МС розцінюються як мультифакторіальні захворювання (R. Francine, 2014; G. D. Webb, 2012), які можуть бути спричиненими генетичними мутаціями і хромосомними абераціями (J.C. Vis, 2009; І.С. Лук'янова, 2004), вірусами (G.C. Brown, 1967; D. Verstein, 2011; Є.І. Юліш, 2007), соматичними захворюваннями матері (С. Ferencz, 1997; D. Verstein, 2011) та ін. В останні десятиріччя набуває значимості, однак залишається не вивченим можливий патологічний вплив на кардіогенез токсичних речовин, в тому числі металів та металоїдів (О.З. Гнатейко, 2007; J.S. Thakur, 2010; S. Yacobi, 2008).

Роль хімічних елементів в організмі людини неоднозначна, деякі з них можуть бути як життєвонеобхідними, так і умовнонеобхідними, потенційно токсичними або токсичними (S. Morais, 2012; Д. Оберліс, 2008). Зазначене залежить від кількості металу, що потрапив до організму, тропності до певних тканин, виборчої токсичності та індивідуальної здатності детоксикаційної системи людини (О. В. Скальний, 2004; S.G. Donkin, 2000). Доведено, що токсичні метали та металоїди здатні впливати на ферменти мітохондрій, порушувати процес окисного фосфорилування або зв'язування з ДНК, стимулювати накопичення в клітинах електронно-щільних речовин, викликати специфічне пошкодження різних субклітинних органел робочих кардіоміоцитів, вузлів і пучків провідної системи (D. Krewski, 2007; Л. І.Наумова, 2001). В цих умовах описаний розвиток регенераторно-пластичної недостатності міокарду, зменшення кількості рибосом і полісом, розриви та вогнищевий лізис міофібрил в кардіоміоцитах і порушення міофібрилогенезу в них у плодів лабораторних тварин (K. Alfredo, 2014; С.В. Залавіна, 2009). Результати

експериментальних досліджень свідчать про патологічний вплив токсичних металів та металоїдів (миш'яку, барію, свинцю, кадмію, кобальту та літію) на кардіогенез та їх участь у формуванні вроджених вад серця і судин у тварин (W.C. Prozialeck, 2006; Дж. Метьюдж-Елленхорн, 2003; M. Smithberg, 1982). Доведена здатність токсичних субстанцій до накопичення в тканинах кардіоваскулярної системи людини, опубліковані клінічні спостереження про зміни її функціонального стану під впливом барію, свинцю, алюмінію, кадмію, миш'яку, стронцію, ванадію, сурми, нікелю, ртуті, срібла (О.О. Решетняк, 2010; S. Tubek, 2009; P. Sura, 2006, A. Frustaci, 1999).

У зв'язку з вищенаведеним представляє науковий інтерес визначення наявності та концентрації токсичних металів і металоїдів у дітей з ВВС та МС, в тому числі в тканинах кардіоваскулярної системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота є фрагментом НДР № держ. реєстрації 0110U007773 Донецького національного медичного університету імені М.Горького: «Вивчити вплив генетичних, екологічних, інфекційних факторів, нейроімуноендокринного та метаболічного дисбалансу щодо порушень репродуктивного здоров'я, розвитку плода та формування захворювань у дітей різного віку і розробити сучасні підходи щодо їх профілактики та лікування».

Мета роботи. Підвищити ефективність прогнозування розвитку вроджених вад серця та магістральних судин у плода на підставі визначення наявності та концентрації токсичних металів і металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи дітей з порушенням кардіогенезу.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості медико-соціальних факторів та клінічної характеристики дітей з вродженими вадами серця та магістральних судин.

2. Провести порівняльний аналіз наявності та концентрації токсичних металів і металоїдів в біосубстратах різних тканин (шкіра, волосся, скелетний м'яз, головний мозок, тимус, нирка), в тому числі серцево-судинної системи (ендокард, міокард, перикард, стінка аорти та легеневої артерії) хворих з аномаліями розвитку кардіоваскулярної системи і дітей без порушення кардіогенезу.

3. Оцінити наявність та концентрацію токсичних металів в тканинах кардіоваскулярної системи хворих з вродженими вадами серця та магістральних судин різного віку та у дітей без аномалій серцево-судинної системи.

4. Встановити показник концентрації токсичних металів та металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи, який обумовлює ризик формування вроджених вад серця і магістральних судин.

5. Визначити залежність між концентрацією токсичних металів та металоїдів в тканинах серця і магістральних судин та в інших біосубстратах (скелетний м'яз, волосся, нирка, шкіра та ін.) хворих з вродженими вадами серця та магістральних судин.

6. Дослідити взаємозв'язок соціально-економічних та клінічних показників з рівнем концентрації токсичних речовин в тканинах серцево-судинної системи у дітей з аномаліями розвитку кардіоваскулярної системи.

Об'єкт дослідження – вроджені вади серця та магістральних судин у дітей.

Предмет дослідження – 22 токсичних метала та металоїда в біосубстратах різних тканин (шкіра, волосся, скелетний м'яз, головний мозок, тимус, нирка), в тому числі в серці та магістральних судинах.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, інструментальні, атомно-емісійна спектрометрія в індуктивно-зв'язаній плазмі та атомно-абсорбційна спектрометрія з електротермічною атомізацією, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дітей з ВВС та МС, порівняно з їх однолітками без вад, вперше доведена наявність більшої кількості токсичних металів та металоїдів.

Вперше визначені наявність та концентрація токсичних металів і металоїдів в інтраопераційних біоптатах тканин серця та магістральних судин дітей з аномаліями розвитку серцево-судинної системи.

Встановлена наявність прямої кореляційної залежності між вмістом токсичних металів в тканинах серцево-судинної системи та у волоссі і нирках дітей з ВВС та МС.

Доведена залежність складності вади від наявності, кількості та концентрації токсичних речовин в серці та магістральних судинах.

Вперше виявлена більша кількість токсичних металів в патологічній концентрації у плодів, новонароджених та дітей першого року життя, що може свідчити про вірогідну тригерну роль цих субстанцій в порушенні кардіогенезу.

Виявлений взаємозв'язок між патологічною концентрацією токсичних речовин в тканинах кардіоваскулярної системи та чоловічою статтю обстежених, промисловим регіоном їх мешкання.

Вперше в локусі вади дітей з ВВС та МС виявлена наявність 8 токсичних металів та металоїдів (барій, нікель, літій, миш'як, свинець, алюміній, стронцій та титан), при цьому 4 з них (барій, нікель, літій, миш'як) в патологічній концентрації. В локусі вади концентрація всіх наявних металів була достовірно вищою порівняно з іншими ділянками серця та вищою (статистично значуще барій, $p=0,002$ та стронцій, $p=0,011$), ніж в тканинах серця дітей без вад.

Встановлені показники концентрацій вольфраму, літію, миш'яку, свинцю, нікелю, олова, срібла, стронцію і титану, наявність та перевищення яких в тканинах кардіоваскулярної системи обумовлюють ризик формування аномалій розвитку серця та магістральних судин.

Виявлена наявність вольфраму, срібла, титану тільки в локусі коарктації аорти, при їх відсутності в інших ділянках цієї магістральної судини, та достовірно більший показник концентрації барію, нікелю, алюмінію та стронцію в місці коарктації ніж у стінці аорти фізіологічно сформованої кардіоваскулярної системи дітей без вад ($p \leq 0,05$), що може свідчити про участь зазначених речовин в етіопатогенезі коарктації аорти.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я спосіб оцінки патологічної концентрації токсичних металів та металоїдів в тканинах серця та магістральних судин (Пат. 100593 МПК (2015.01) А61В 10/00), що є важливим на етапі планування вагітності при визначенні ризику формування вад кардіоваскулярної системи. Встановлений

спектр токсичних металів та металоїдів, який доцільно визначати дітям при діагностуванні ВВС та МС та на етапі підготовки до хірургічної корекції вади. Підтверджено можливий патологічний вплив токсичних речовин на кардіогенез та дані про більш високий ризик формування аномалій серцево-судинної системи у плодів чоловічої статі та мешканців промислового регіону.

Впровадження результатів дослідження. ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України»; Львівська міська дитяча клінічна лікарня; Харківська обласна дитяча клінічна лікарня; жіночі консультації пологових будинків № 5 та № 2 м. Києва.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Здобувачем особисто проведено інформаційно-патентний пошук, обґрунтована актуальність та доцільність проведення дослідження, визначені його мета, завдання, програма роботи, виконаний відбір і формування груп спостереження, проведено клініко-інструментальне обстеження з подальшою інтерпретацією результатів. Самостійно проведена статистична обробка отриманих у ході дослідження даних, проаналізовані результати дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Претендентом підготовлені матеріали для публікацій і виступів на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи висвітлені та обговорені на Всесвітньому конгресі кардіологів (Мельбурн, Австралія 2014); 49-му зібранні Асоціації європейських дитячих кардіологів з питань вроджених аномалій розвитку серцево-судинної системи (Прага, Чехія, 2015); 48-му зібранні Асоціації європейських дитячих кардіологів з питань вроджених аномалій розвитку серцево-судинної системи (Хельсінкі, Фінляндія, 2014); зустрічі європейської спільноти з кардіології з питань розвитку кардіоваскулярної системи (Берлін, Німеччина, 2013); 23-му Всесвітньому конгресі асоціації кардіо-торакальних хірургів (Спліт, Хорватія, 2013); науково-практичній конференції «Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей» (Київ, 2015); 76-й міжнародному медичному конгресі молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 2014); 75-му міжнародному медичному конгресі молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 2013); Всеросійській медико-біологічній конференції молодих вчених «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2013); XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Судак, 2012); міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я (Київ, 2012); 7-му Всеросійському конгресі «Дитяча кардіологія» (Москва, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи обліковано 20 наукових праць, з них 8 – статті у провідних наукових фахових виданнях, 5 – в зарубіжних виданнях, 6 – тези в наукових збірниках конференцій. Отримано патент на корисну модель «Спосіб оцінки патологічної концентрації токсичних металів та металоїдів в тканинах серця та магістральних судин у дітей», інформаційні листи «Ризик формування вроджених вад серця та магістральних судин у плода» та «Оцінка

вмісту токсичних металів та металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи у дітей з вродженими вадами серця та магістральних судин».

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 180 сторінках друкованого тексту, основний текст займає 164 сторінок. Складається із вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення, висновків і практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 28 таблицями та 17 рисунками. Перелік літератури містить 146 джерел, з них 79 кирилицею, 67 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено обстеження 75 дітей, мешканців Донецької та Луганської областей (46 хлопчиків та 29 дівчаток), у віці від 0 до 18 років та 4 плодів чоловічої статі 21–22 тижнів гестації. Основну групу склали 53 хворих (32 хлопчика та 21 дівчинка) з вродженими вадами серця та магістральних судин (пацієнти відділення дитячої кардіології, кардіохірургії та реабілітації ДУ «Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України») та 2 плоди, отримані після термінування вагітності. До контрольної групи включено 22 дитини (14 хлопчиків та 8 дівчаток) та 2 плоди без вад серця, які померли внаслідок різних причин (патологоанатомічні дослідження проведені у міській лікарні № 1 м. Донецька).

Верифікацію діагнозу здійснювали згідно міжнародних критеріїв та рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012, 2013 рр.), міжнародної класифікації хвороб X перегляду.

Комплексну оцінку стану ССС проводили на підставі клінічного огляду, результатів стандартної електрокардіографії, показників артеріального тиску, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітки; загальноклінічних (аналізи крові і сечі), біохімічних та інших досліджень за показаннями.

Всім дітям, взятим під спостереження, визначений вміст та концентрація 22 токсичних металів та металоїдів в біосубстратах (різних тканин загальна кількість – 321 біоптат): шкіра, волосся, скелетний м'яз, головний мозок, тимус, нирка; в тому числі ССС: ендокард, міокард, перикард, стінка аорти та легеневої артерії. У 107 біоптатах тканин серця та магістральних судин хворих з вродженими вадами досліджено вміст 22 токсичних металів та металоїдів. При цьому, у 82 (76,6 %) біоптатах, отриманих інтраопераційно, отриманих під час хірургічної корекції вади: аорта (n=17), місце коарктації аорти (n=20), стінка передсердя (n=14), міокард (n=9), міжпередсердна перетинка (n=9), перикард (n=7), клапан легеневої артерії (n=3), стінка легеневої артерії (n=2), артеріальна протока (n=1). Проведено дослідження 25 аутопсійних зразків (23,4 %) тканин кардіоваскулярної системи, серед яких міокард (n=10), міжшлуночкова перетинка (n=6), аорта (n=6), мітральний клапан (n=1), клапан легеневої артерії (n=1), трикуспідальний клапан (n=1).

Пацієнтам групи контролю аналіз вмісту вищезазначених хімічних елементів проводили в біоптатах, одержаних аутопсійно: міокарді (n=24), міжшлуночкової перетинці (n=24), аорті (n=24).

В цілому, було проведено 7 062 дослідження наявності та концентрації токсичних металів і металоїдів в біосубстратах різних органів та тканин обстежених дітей.

Наявність та концентрацію 22 металів та металоїдів (алюміній, кадмій, свинець, барій, талій, ртуть, вісмут, берилій, миш'як, нікель, сурма, олово, стронцій, титан, вольфрам, цирконій, бор, срібло, кобальт, літій, кремній, ванадій) визначали методами атомно-емісійної спектрометрії в індуктивно-зв'язаній плазмі та атомно-абсорбційної спектрометрії з електротермічною атомізацією на мас-спектрометрі «ICPE-9000 Plasma Atomic Emission Spectrometry» («Shimadzu», Японія). Концентрації визначених металів порівнювали з нормативними показниками (Г.Г. Шалмина, Я.Б. Новосёлов, 2002).

Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice).

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної та альтернативної статистики з використанням комп'ютерного пакету програм «Microsoft Office», MedStat. Перевірку вибірки на нормальність проводили за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова. У випадках, коли аналізовані ознаки підпорядковувалися закону нормального розподілу, використовували параметричні критерії: середнє арифметичне значення показника (M), вибіркове середнє квадратичне відхилення (S), стандартна помилка середнього (m), ліва і права межа 95 % довірчого інтервалу оцінки середнього значення; для порівняння кількісних ознак використовували критерій Стюдента, T- та W-критерії Вілкоксана, критерій Манна – Уїтні. Різницю вважали достовірною при $p \leq 0,05$. Зв'язок між явищами вивчали за допомогою ROC-аналізу, коефіцієнту кореляції (r) Спірмена та Пірсона.

Результати власних досліджень та їх обговорення. За даними клінічного обстеження, з 31 виду ВВС та МС у випадково взятій виборці з 55 дітей та плодів, вади серця мали 17,7 %, магістральних судин – 22,6 %, комбінацію вад серця та судин – 59,7 % пацієнтів. Прості вади серця констатовані у 21,8 %, комбіновані (від 2 до 5 видів) – у 78,2 % хворих. Частота кардіоваскулярних вад у осіб чоловічої статі була в 1,6 разів вищою, ніж у жіночої. У 20,0 % обстежених наявність вади встановлена після першого року життя.

Серед медико-соціальних факторів в групі дітей з вадами встановлена статистично вища ($p \leq 0,05$) частота мешкання у промислових регіонах (70,9 %), праці вагітних на шкідливому виробництві (25,5 %), тютюнопаління батьків впродовж вагітності жінки (63,6 %) у порівнянні з групою контролю (8,3 %; 37,5 %; 45,8 %, відповідно).

Серцеву недостатність різного ступеня констатовано у 89,1 %, хворих з вадами, легеневу гіпертензію – у 43,6 %. Супутню соматичну патологію мали 80,0 % дітей основної групи: пренатальне ураження центральної нервової системи (30,9 %), ураження кістково-м'язової системи (25,5 %), вади розвитку інших органів та систем (14,5 %), генні мутації та хромосомні аберації (9,6 %) та ін.

Серед причин летальності пацієнтів групи контролю найбільш частими були внутрішньоутробна інфекція неуточненого генезу (21,1 %), внутрішньоутробна пневмонія (15,8 %), антенатальна асфіксія (15,8 %).

В організмі кожного обстеженого (як з вадами, так і без них) виявлена наявність хоча б одного токсичного елемента, однак у пацієнтів основної групи їх загальна кількість становила 14 (стронцій, барій, алюміній, нікель, літій, титан, свинець, вольфрам, олово, срібло, миш'як, цирконій, кадмій, сурма), в той час, як в групі контролю – 9 (стронцій, барій, алюміній, нікель, літій, титан, вольфрам, срібло, цирконій). У 76,4 % хворих аномаліями розвитку кардіоваскулярної системи констатовано наявність барію, а у дітей групи контролю – у 41,7 %, $p \leq 0,05$. Тільки у дітей з вадами були наявними високотоксичні свинець (14,5 %), олово (10,1 %), миш'як (9,1 %), кадмій (3,6 %), сурма (1,8 %).

Результати аналізу кількості виявлених токсичних металів та металоїдів свідчили, що 47,2 % обстежених основної групи мали від 5 до 8 в різних комбінаціях, що статистично більше, ніж у пацієнтів без вад (25,0 %), $p \leq 0,05$.

Токсичні метали та металоїди в концентраціях, які перевищували допустимі, констатовані практично у всіх взятих під спостереження пацієнтів обох груп. Однак патологічна концентрація барію встановлена у 65,5 % дітей з вродженими вадами серця та магістральних судин тоді, як в контролі – 37,5 %, а літій – 21,8 % при 8,3 % в контролі, $p \leq 0,05$. Перевищення допустимого рівня свинцю мали 14,5 % дітей з аномаліями розвитку кардіоваскулярної системи, а миш'яку – 9,1 %, при їх відсутності в групі контролю.

Частота патологічної концентрації токсичних металів і металоїдів статистично значуще відрізнялась і в біоптатах тканин серця та магістральних судин в порівнювальних групах, і складала 85,4 % в основній та 47,4 % в контрольній, $p = 0,004$. У хворих з вадами серця та магістральних судин документована наявність 8 токсичних речовин в патологічних концентраціях (барій, алюміній, нікель, літій, миш'як, стронцій, цирконій, сурма), в той час, як у дітей групи контролю – 3 (барій, алюміній, нікель). Частота перевищення допустимої концентрації всіх виявлених токсичних металів та металоїдів у пацієнтів основної групи була вище порівняно з дітьми контрольної групи, при цьому з найбільшою частотою барію (62,5 % та 26,3 % відповідно), $p = 0,017$.

В локусі вади пацієнтів з ВВС та МС констатована наявність 9 металів і металоїдів, тоді, як в тканинах серця дітей без вад – 5 (табл. 1).

Середня концентрація кожного з виявлених хімічних елементів в локусі вади була вищою (статистично значуще барію та стронцію, $p \leq 0,05$), ніж в тканинах серця дітей групи контролю.

Виявлена наявність перевищення концентрації в місці вади 4 металів – барію, нікелю, літій та миш'яку – в той час, як в тканинах серця дітей контрольної групи – тільки барію. При цьому в місці вади перевищення середньої концентрації барію відносно допустимого рівня становило 22,7 разів, тоді, як в тканинах фізіологічно сформованого серця – в 3,5 разів. Середня концентрація зазначеного металу в локусі мальформації склала $0,450 \pm 0,170$ мг/кг, що було статистично значуще вище, ніж у дітей без порушення кардіогенезу $0,070 \pm 0,040$ мг/кг, $p = 0,002$. В локусі вади рівень концентрації літій $0,040 \pm 0,020$ мг/кг перевищував допустимий в 4 рази і був в 40 разів вищим, ніж в тканинах серця дітей групи контролю.

Наявність та концентрація токсичних металів та металоїдів в локусі вади дітей з ВВС і МС та тканинах серця дітей без вад

Назва металу та металоїду	Межі допустимої концентрації	Середня концентрація ($\bar{X} \pm m$)		Рівень значущості відмінності, р
		Локус вади (n=40)	Тканини серця без вади (n=57)	
Барій	0,0–0,02	(0,450±0,170)*	(0,070±0,040)*	0,002
Стронцій	0,0–7,7	2,240±0,790	0,250±0,060	0,011
Літій	0,0–0,01	(0,040±0,020)*	0,001±0,001	0,891
Нікель	0,0–0,23	(1,030±0,360)*	0,090±0,040	0,544
Алюміній	0,0–15	13,800±3,030	4,330±0,990	0,367
Миш'як	0,0–0,004	(0,010±0,010)*	-	
Титан	-	0,080±0,030	-	
Свинець	0,07–0,98	0,065±0,050	-	
Сурма	0,0–0,002	(0,010±0,01)*		

Примітка. * – перевищення допустимої концентрації.

Середня концентрація нікелю в локусі мальформації склала 1,03±0,360 мг/кг, що було в 4,5 рази вище допустимого (0,23 мг/кг) та в 10,8 разів більше, ніж у тканинах фізіологічно сформованого серця 0,09±0,40 мг/кг.

В локусі мальформації пацієнтів з ВВС та МС документована наявність миш'яку, титану, сурми та свинцю, відсутніх в тканинах фізіологічно сформованого серця обстежених групи контролю, при цьому середня концентрація миш'яку та сурми перевищувала допустиму.

Враховуючи вищенаведене проведено визначення за допомогою ROC-аналізу показника концентрації токсичних речовин, наявність та перевищення якого в тканинах серця та магістральних судин обумовлюють ризик формування кардіоваскулярної аномалії (табл. 2).

Концентрація токсичних металів та металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи, яка обумовлює ризик формування ВВС і МС

Назва металу та металоїду	Концентрація, мг/кг	Чутливість, %	Специфічність, %	Р
Вольфрам	0,085	79	75	0,026
Літій	0,177	76	75	0,022
Миш'як	0,096	72	75	0,026
Нікель	0,114	78	79	0,007
Олово	0,114	77	78	0,011
Свинець	0,127	73	70	0,034
Срібло	0,272	73	70	0,027
Стронцій	0,128	74	70	0,031
Титан	0,139	72	75	0,033
Цирконій	0,161	64	54	0,564

Встановлені показники концентрації вольфраму (0,085 мг/кг), літію (0,177 мг/кг), миш'яку (0,096 мг/кг), нікелю (0,114 мг/кг), олова (0,114 мг/кг), свинцю (0,127 мг/кг), срібла (0,272 мг/кг), стронцію (0,128 мг/кг) і титану (0,139 мг/кг), наявність та перевищення якого в тканинах кардіоваскулярної системи обумовлюють ризик порушення кардіогенезу.

Аналіз віку обстежених свідчив, що найбільшу кількість хімічних елементів (барій, нікель, літій, алюміній, сурма, стронцій, свинець, титан) в тканинах серця та магістральних судин виявлена у плодів, при цьому барій, нікель, літій, сурма – в патологічних концентраціях. Показник середньої концентрації літію перевищував допустимий в 2,4 рази, нікелю – в 3,8 разів, барію – у 22,7 разів, сурми – у 116 разів. Концентрація барію у плодів була в 19,7 разів вищою, ніж у новонароджених та в 1,5 разів, ніж у дітей 1-12 місяців, а нікелю – найбільшою (0,87±0,29 мг/кг) ніж в інших вікових групах обстежених. Концентрація літію у плодів та дітей першого року життя була достовірно вищою, ніж у дітей більш старшого віку, $p \leq 0,05$, а концентрація сурми у плодів в 116 разів перевищувала допустиму. Свинець документований тільки у плодів та хворих 1-5 років, при цьому у пренатально померлих його рівень був у 26 разів вищим, ніж в інших вікових групах, що підтверджує дані про тропність свинцю до ембріональних тканин. Середня концентрація титану у плодів була найвищою серед всіх вікових груп і складала 0,18±0,06 мг/кг, при цьому тільки у обстежених цієї групи показник вмісту титану перевищував рівень, який може обумовлювати ризик розвитку ВВС та МС.

В тканинах кардіоваскулярної системи новонароджених з вадами виявлено 9 токсичних металів – барій, нікель, літій, алюміній, стронцій, цирконій, титан, срібло, вольфрам. При цьому рівень нікелю, алюмінію та літію був найвищим у порівнянні з дітьми інших вікових груп.

Отримані дані про наявність та концентрацію токсичних металів та металоїдів в тканинах серця та магістральних судин дітей різного віку свідчить, що найбільша кількість токсичних речовин в патологічній концентрації (барій, нікель, літій, сурма) виявлена саме у плодів та новонароджених, що може свідчити про вірогідну тригерну роль цих субстанцій у порушенні кардіогенезу.

В локусі вади та в інших ділянках серця та магістральних судин пацієнтів основної групи виявлені барій, нікель, літій, миш'як, алюміній, стронцій, свинець, титан. Звертало увагу, що в місці порушення кардіогенезу концентрація всіх металів була вищою (нікелю та алюмінію, $p \leq 0,05$), ніж в інших ділянках серця.

В досліджених тканинах серця та магістральних судин хворих з вадами, в тому числі й в локусі аномалії розвитку, констатовано перевищення допустимої концентрації барію, нікелю та літію, миш'яку. Найбільшим був ступінь перевищення допустимого рівня барію: в локусі вади – в 22,7 разів, в інших ділянках серця – в 14,6 разів.

Встановлена наявність прямої кореляційної залежності ($r = + 0,68$) між показником концентрації металів і металоїдів (барію, алюмінію, літію, нікелю, стронцію, миш'яку, титану) в тканинах серця та волоссі; між вмістом літію, нікелю, титану в серці та нирках ($r = + 1,0$), що дозволяє використовувати їх в цих біосубстратах для опосередкованої оцінки патологічної концентрації токсичних металів в тканинах серця та магістральних судин.

За результатами багатофакторного аналізу доведена кореляційна залежність між наявністю вроджених вад серця у родичів I та II ступеню споріднення, фактом тютюнопаління батьків, ускладненнями в неонатальному періоді, затримкою фізичного розвитку та патологічною концентрацією барію, вольфраму, літію, миш'яку, нікелю, олова, свинцю, срібла, стронцію та титану в тканинах серця та магістральних судин.

При визначенні гендерних особливостей встановлено, що у хлопчиків частота патологічної концентрації токсичних субстанцій в тканинах ССС статистично значуще більша у порівнянні з дівчатками (97,1 %, 71,0 %, відповідно, $p < 0,05$). Найбільш часто при цьому в тканинах серця та магістральних судин обстежених документована патологічна концентрація барію – у 75,8 % хлопчиків та 47,6 % дівчаток, $p = 0,035$.

В тканинах кардіоваскулярної системи пацієнтів, що мешкали у промислових регіонах, статистично значуще частіше ($p = 0,03$) констатована патологічна концентрація токсичного металу стронцію (15,0 %), ніж з аграрних (1,0 %). Патологічна концентрація миш'яку та сурми констатована тільки у обстежених з промислових регіонів. Показник середньої концентрації стронцію, цирконію, вольфраму, срібла та олова був статистично значуще вище ($p \leq 0,05$) в тканинах ССС хворих з промислових регіонів, ніж з аграрних.

У 96,6 % дітей, які були на штучному або змішаному вигодовуванні, в тканинах серця та магістральних судин констатовані токсичні концентрації алюмінію, нікелю та барію, що статистично значуще відрізнялось від хворих на грудному (75,0 %), $p < 0,05$. При цьому, 52,4 % на змішаному або штучному вигодовуванні пацієнтів мали перевищення допустимої концентрації алюмінію, 52,4 % – нікелю, 19,0 % – стронцію у порівнянні з хворими на грудному (27,6 %, $p = 0,045$, 24,1 %, $p = 0,04$, 6,9 %, $p = 0,049$ відповідно). Одержані результати свідчать про доцільність збереження грудного вигодовування у дітей з ВВС та МС.

Встановлена залежність між концентрацією токсичних металів і металоїдів в тканинах серця і магістральних судин та складністю і локалізацією вади. В тканинах кардіоваскулярної системи хворих зі складними комбінованими вадами виявлена наявність більшої кількості токсичних металів (12 речовин) порівняно з дітьми, які мали прості вади (9 речовин).

У пацієнтів, що мали локалізацію вади одночасно в серці та магістральних судинах (тетрада Фалло, подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка у поєднанні з септальними дефектами, відкрита аортальна протока при атрезії клапанів з септальними дефектами та ін.), документована найбільша кількість токсичних речовин в патологічній концентрації в тканинах кардіоваскулярної системи, у порівнянні з обстеженими з дефектами міжпередсердної та міжшлуночкової перетинок, атріовентрикулярного септального дефекту або коарктацією аорти, стенозом легеневого клапану, двостулковим аортальним клапаном. При цьому ступінь перевищення допустимого рівню барію склав 26,5 разів, нікелю – 1,8 рази, літію – 3,0 рази та миш'яку – 2,5 рази. Слід зазначити, що миш'як, олово, свинець та цирконій були наявними тільки у хворих з

комбінованими мальформаціями при їх відсутності у дітей з вадами, що локалізувалися тільки в серці або тільки в магістральних судинах.

Концентрація барію перевищувала допустиму, як у пацієнтів з однією вадою, так з двома та більше, але у дітей з простими вадами цей показник дорівнював $0,16 \pm 0,05$ мг/кг і був вищим за допустимий у 8,0 разів, в той час, як у дітей зі складними вадами – $0,44 \pm 0,15$ мг/кг, що перевищувало максимально допустиме значення у 22,0 рази. При складних вадах одночасна наявність 3 та більше токсичних металів і металоїдів в патологічній концентрації констатована в 31,8 % випадків, що було статистично значуще частіше у порівнянні з пацієнтами з простими (7,1 %), $p < 0,05$.

У дітей з коарктацією аорти були виявлені наступні особливості вмісту металів та металоїдів: в локусі вади документована наявність більшої їх кількості (8 речовин) порівняно з незміненими ділянками судини (5 речовин), стінкою аорти обстежених з іншими вадами серця та магістральних судин (5 речовин) та пацієнтів без вад (4 речовини). Вольфрам, срібло, титан були документовані тільки в локусі коарктації. Концентрація алюмінію, нікелю, барію та літію в локусі коарктації була патологічною. Показник середньої концентрації алюмінію $20,57 \pm 6,5$ мг/кг, нікелю $1,67 \pm 0,50$ мг/кг, літію $0,83 \pm 0,27$ мг/кг, стронцію $3,17 \pm 1,04$ мг/кг була найбільшою в локусі вади у порівнянні з іншими біоптатами аорти та статистично значуще вище, ніж в стінці аорти дітей без вад серця, $p \leq 0,05$.

ВИСНОВКИ

1. Вроджені вади серця та магістральних судин – актуальна проблема педіатрії у всьому світі, в тому числі в нашій країні, через значний їх відсоток у структурі всіх аномалій розвитку, неухильне зростання частоти та поширеності. В Україні за період 1992–2012 рр. темп зростання цих вад склав 100 %. Кардіоваскулярні аномалії розвитку є частою причиною термінування вагітності, антенатальної загибелі плода, смерті дітей раннього віку, високого ризику раптової зупинки діяльності серця протягом усього життя. Незважаючи на досягнення кардіохірургії та медичної генетики, попередження формування аномалій розвитку серцево-судинної системи, їх первинна профілактика найбільш актуальні на сьогоднішній день.

2. Встановлено, що серед 31 виду кардіоваскулярних аномалій розвитку у випадково взятій виборці дітей та плодів, вади серця мали 17,7 % обстежених, магістральних судин – 22,6 %, комбінацію вад серця та судин – 59,7 %; прості вади констатовані у 21,8 %, комбіновані (від 2 до 5 видів) – у 78,2 % хворих. Серцеву недостатність різного ступеню діагностовано у 89,1 % дітей, легеневу гіпертензію – 43,6 %. Супутню соматичну патологію виявлено у 80,0 % пацієнтів, найчастіше: пренатальне ураження центральної нервової системи (30,9 %), ураження кістково-м'язової системи (25,5 %), множинні вади розвитку (14,5 %), генні мутації та хромосомні аберації (9,6 %). У промислових регіонах проживали 70,9 % обстежених, 25,5 % вагітних працювали на шкідливому виробництві, 63,6 % батьків палили впродовж вагітності.

3. У дітей з вродженими вадами серця та магістральних судин в біосубстратах різних органів та тканин, в тому числі кардіоваскулярної (ендокард, міокард, перикард, стінка аорти та легеневої артерії), виявлено 14 токсичних металів та металоїдів, при цьому свинець, олово, миш'як, кадмій, сурма, відсутні у дітей без вад. Наявність від 5 до 8 токсичних металів та металоїдів мали 47,2 % хворих з кардіоваскулярними аномаліями розвитку, в контрольній групі – 25,0 %, $p \leq 0,05$. З найбільшою частотою констатовані патологічні концентрації барію (65,5 % хворих з вадами серця та магістральних судин, 37,5 % – в контролі, $p \leq 0,05$) та літію (відповідно 21,8 %, 8,3 %, $p \leq 0,05$).

4. У тканинах серця і магістральних судин 85,4 % хворих з аномаліями розвитку кардіоваскулярної системи виявлена патологічна концентрація токсичних субстанцій (барій, алюміній, нікель, літій, миш'як, стронцій, цирконій, сурма), в той час, як в контролі, 47,4 % дітей мали перевищення допустимої концентрації (барій, алюміній, нікель), $p = 0,004$. У локусі вади концентрація всіх наявних металів та металоїдів була достовірно більшою порівняно з іншими ділянками серця хворих з аномаліями розвитку та більшою, ніж в тканинах серця дітей без вад (барій, $p = 0,002$ та стронцій, $p = 0,011$).

Найбільша кількість токсичних металів в патологічній концентрації виявлена у плодів, новонароджених та дітей першого року життя, що може свідчити про вірогідну тригерну роль цих субстанцій у порушенні кардіогенезу.

5. Доведені показники концентрації вольфраму – 0,085 мг/кг, літію – 0,177 мг/кг, миш'яку – 0,096 мг/кг, нікелю – 0,114 мг/кг, олова – 0,114 мг/кг, свинцю – 0,127 мг/кг, срібла – 0,272 мг/кг, стронцію – 0,128 мг/кг і титану – 0,139 мг/кг, наявність та перевищення яких в тканинах кардіоваскулярної системи обумовлюють ризик формування аномалій розвитку серця та магістральних судин.

6. Виявлено наявність прямої кореляційної залежності між концентрацією барію, алюмінію, літію, нікелю, стронцію, миш'яку, титану в тканинах серця і магістральних судин та у волоссі ($r = + 0,58$); літію, нікелю, титану в тканинах серця і магістральних судин та в нирках ($r = + 1,0$).

7. Доведена пряма кореляційна залежність між патологічною концентрацією токсичних металів та металоїдів (барію, вольфраму, літію, миш'яку, нікелю, олова, свинцю, срібла, стронцію та титану) в тканинах кардіоваскулярної системи хворих з ВВС та МС та наявністю вад серця у родичів I, II ступеню споріднення, тютюнопалінням батьків, затримкою фізичного розвитку дитини.

8. Встановлено, що у осіб чоловічої статі, частота ВВС та МС у яких в 1,6 разів більше, ніж у жіночої, патологічна концентрація токсичних металів та металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи виявлена статистично значуще частіше у порівнянні з дівчатками (97,1 %, 71,0 %, відповідно, $p < 0,05$). Найбільш часто в тканинах серця та магістральних судин у обстежених обох статей документована патологічна концентрація барію – у 75,8 % хлопчиків та у 47,6 % дівчаток, $p = 0,035$.

У хворих з промислових регіонів кількість токсичних металів та металоїдів та була більше, ніж з аграрних та достовірна вища концентрація стронцію, цирконію, вольфраму, срібла та олова.

9. Встановлена залежність складності вади серця і магістральних судин від кількості та концентрації токсичних металів та металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи: середня концентрація нікелю, вольфраму, титану та срібла була достовірно вищою у пацієнтів з двома та більше вадами у порівнянні з обстеженими, які мали одну ваду. У дітей з комбінованими вадами виявлена більша кількість токсичних субстанцій в патологічній концентрації та більш високий рівень концентрації барію, миш'яку, олова, свинцю, срібла, титану та цирконію у порівнянні з хворими на ізольовані вади серця або магістральних судин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При діагностуванні вродженої вади серця у дитини та на етапі підготовки до хірургічної її корекції доцільно визначати наявність та концентрацію токсичних металів у волоссі та сечі з подальшим вирішенням питання про об'єм детоксикаційних заходів. При простих вадах серця або магістральних судин це перш за все барій, нікель, літій та стронцій; при комбінованих – алюміній, миш'як, барій, нікель, літій, стронцій, олово та титан. При наявності коарктації аорти у дитини доцільно дослідження вмісту вольфраму, срібла, титану, алюмінію, нікелю, літію, стронцію.

2. З метою оптимізації прогнозування ризику розвитку вроджених вад серця у дітей доповнити програму планування вагітності (Наказ МОЗ від 15.07.11 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні») наступними заходами:

а) на преморбідальному етапі при консультуванні потенційних батьків доцільно інформувати про можливий патологічний вплив токсичних металів на кардіогенез, їх потенційні джерела, звертати увагу на важливість позбавлення шкідливих звичок;

б) на первинному етапі: визначення вмісту та концентрації токсичних металів та металоїдів у волоссі та сечі потенційних батьків з розрахунком ризику формування вродженої вади серця та магістральних судин на підставі нормативних показників та вирішенням доцільності та об'єму детоксикаційних заходів;

в) на вторинному етапі: вагітним з перевищенням допустимого рівня концентрації токсичних хімічних елементів в організмі показано проведення фетоехографії на другому етапі пренатального скринінгу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коваль А. П. Токсичные элементы у детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов / А. П. Коваль, И. Ю. Мокрик, А. В. Дубовая // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2012. – Т. 17, № 3–4. – С. 95–99. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

2. Барий и сердце. Обзор литературы и собственное исследование / Н. В. Нагорная, А. П. Коваль, А. В. Дубовая, И. Ю. Мокрик // Педиатрия. Восточная Европа. – 2013. – № 1 (01). – С. 107–118. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

3. Особенности содержания макро- и микроэлементов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Н. В. Нагорная, А. В. Дубовая, Е. В. Бордюгова, А. П. Коваль // Журнал «Здоровье ребёнка». – 2012. – № 4 (39). – С. 129–135. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

4. Кардиохирургические аспекты синдрома Дауна / Н. В. Нагорная, И. Ю. Мокрик, Е. В. Бордюгова, А. П. Коваль // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 5 (30). – С. 123–129. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).*

5. Toxic substances in hearts of children with cardiovascular malformations / O.P. Koval, N. V. Nagorna, I. Yu. Mokryk, G. V. Dubova // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2013. – Vol. 8, Suppl. 1 – P. 30 *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).*

6. Toxic chemical element barium content in different biosubstrates of children with congenital heart diseases / O. P. Koval, N. V. Nagorna, I. Yu. Mokryk, G. V. Dubova // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2013. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 31. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).*

7. Токсические химические элементы у детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов / А. П. Коваль, Н. В. Нагорная, Е. В. Бордюгова, А. В. Дубовая, И. Ю. Мокрик, О. С. Карташова // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. – 2012. – Вып. 1. – С. 210. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

8. Токсичные и потенциально токсичные элементы в различных биосубстратах у детей с мальформациями сердечно-сосудистой системы / Н. В. Нагорная, А. П. Коваль, И. Ю. Мокрик, А. В. Дубовая // Щорічник наук. пр. асоціації серцево-судинних хірургів України «Серцево-судинна хірургія» присвячена 100-річчю з дня народження акад. М. М. Амосова. – К., 2013. – Вип. 21. – С. 321–323. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).*

9. Toxic metals in children's heart tissue / O. P. Koval, N. V. Nagorna, I. Yu. Mokryk, G. V. Dubova, A. O. Novack // Cardiology in the Young. – 2014. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 37. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).*

10. Koval O. P. Toxic metals and metalloids in heart and other intraoperative and autopsy tissue of children with congenital heart diseases / O. P. Koval, N. V. Nagorna, I. Yu. Mokryk // Global Heart. – 2014. – Vol. 9, Issue 15. – P. 378–379. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

11. Муквич Е. Н. Особенности содержания токсических металлов и металлоидов у детей с сердечно-сосудистыми мальформациями / Е. Н. Муквич, А. П. Коваль // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 18–24. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

12. Муквич О. М. Залежність між вмістом токсичних металів у тканинах серцево-судинної системи та інших біосубстратах дітей з кардіоваскулярними мальформациями / О. М. Муквич, О. П. Коваль, Г. В. Дубова // Перинатология та педиатрия. – 2015. – № 1 (61). – С. 50–53. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

13. Муквич О. М. Особливості наявності та концентрації токсичних речовин у локусі мальформації дітей з вродженими вадами серця та магістральних судин / О. М. Муквич, О. П. Коваль // Современная педиатрия. – 2015. – № 2 (62). – С. 67–71. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

14. Пат. 100593 МПК (2015.01) А61В 10/00. Спосіб оцінки патологічної концентрації токсичних металів та металоїдів в тканинах серця та магістральних судин у дітей / О. М. Муквич, О. П. Коваль, Г. В. Дубова, І. Ю. Мокрик, О. В. Шведка ; заявник та патентовласник ДУ «ІПАГ НАМН України». – № 2015 03418 ; заявл. 10.04.15 ; опубл. 27.07.15, Бюл. № 14. *(Здобувачем проведено обстеження дітей, проаналізовано і систематизовано отримані данні, оформлено та підготовлено патент).*

15. Koval O. P. The features of the toxic metals content in malformation locus of the heart tissues of children with CHD / O. P. Koval, N. V. Nagorna, I. Yu. Mokryk // Cardiology in the Young – 2015. – Vol. 25 Suppl. 1. – S. 104. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

16. Макро- и микроэлементы у детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов / Н. В. Нагорная, Е. В. Бордюгова, А. В. Дубовая, А. П. Коваль // Материалы 7 всероссийского конгресса детская кардиология 2012 г. – М., 2012. – С. 62–63. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

17. Коваль А. П. Токсичные субстанции в сердце детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов / А. П. Коваль, А. В. Дубовая, Н. А. Усенко // Тезисы XVI всерос. медико-биологической конф. молодых ученых «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». – СПб., 2013. – С. 202–203. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

18. Коваль А. П. Особенности содержания бария у детей с мальформациями кардиоваскулярной системы / А. П. Коваль, А. В. Дубовая, Н. А. Усенко // Тезисы XVII съезда педиатров Росси, 14–17 февр. 2013 г. – М., 2013. – С. 194. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

19. Токсичные вещества в тканях сердца у детей с аномалиями развития сердечно-сосудистой системы / А. П. Коваль, И. Ю. Мокрик, А. В. Дубовая, Н. А. Усенко // 75-й Міжнар. мед. конгр. молодых ученых «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». – Донецк, 2013. – С. 215. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

20. Toxic substances in heart tissues of children with cardiovascular malformations / N. Nagorna, O. Koval, I. Mokryk, G. Dubova // Berlin Cardiovascular Development Meeting. – September 28, 2013. – P. 102 *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

21. Коваль А. П. Токсичные металлы и детские сердца / А. П. Коваль, А. В. Дубова, Н.А. Усенко // 76-й Міжнар. мед. конгр. молодых ученых «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». – Донецк, 2014. – С. 299–300. *(Збір матеріалу, обробка отриманих даних).*

АНОТАЦІЯ

Коваль О. П. Прогностична значимість токсичних металів та металоїдів у формуванні вроджених вад серця та магістральних судин у дітей. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, 2015.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності прогнозування розвитку вроджених вад серця та магістральних судин у плода шляхом визначення наявності та концентрації токсичних металів та металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи дітей з порушенням кардіогенезу. Доведена наявність більшої кількості токсичних металів в патологічній концентрації в організмі дітей з ВВС та МС порівняно з їх однолітками без вад. Встановлена пряма кореляційна залежність між вмістом токсичних металів в тканинах ССС та у волоссі і нирках дітей з ВВС та МС. Доведена залежність складності вади від наявності, кількості та концентрації токсичних металів в тканинах серця. В тканинах кардіоваскулярної системи у плодів та новонароджених з ВВС та МС виявлена більша кількість токсичних металів в патологічній концентрації у порівнянні з хворими старше 12 місяців, що визначає їх можливу роль в порушенні кардіогенезу. Доведені показники концентрації вольфраму, літію, миш'яку, свинцю, нікелю, олова, срібла, стронцію і титану, наявність і перевищення яких в тканинах кардіоваскулярної системи обумовлюють ризик формування аномалій розвитку серця та магістральних судин.

З метою оптимізації прогнозу формування ВВС та МС у плода науково обґрунтований та впроваджений спосіб оцінки патологічної концентрації токсичних металів і металоїдів в тканинах серця та магістральних судин, який полягає у визначенні наявності та концентрації токсичних речовин у волоссі і сечі потенційних батьків.

Ключові слова: вроджені вади серця та магістральних судин, діти, плоди, токсичні метали та металоїди.

SUMMARY

Koval O. Prognostic significance of toxic metals and metalloids in the formation of congenital heart diseases in children. – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.10 – Pediatrics. – State Institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, 2015.

The dissertation is devoted to the problem of the rise of prognosis efficiency of cardiovascular malformations formation of fetus by determining the presence and concentration of toxic metals in heart and great vessels tissue of children with cardiogenesis violation.

The results of complex investigation of 55 patients with CHD (males in 1.6 times more often than females) and 24 children without heart disease, died due to various reasons, are demonstrated.

Was found that among 31 CHD variants 17,7 % of patients had heart malformations, 22,6 % – great vessels, the combination of heart and vascular malformations – 59,7 %; simple defects – 21,8 %, combined (2 to 5 variants) – 78,2 %. In industrial areas lived 70,9 % patients, 25,5 % pregnant women were working in hazardous manufacture, 63,6 % parents smoked during pregnancy.

The results of atomic emission spectrometry in inductively coupled plasma and atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization suggest that children with CHD had in biological substrates (skin, hair, skeletal muscle, brain, thymus, kidney), including cardiovascular tissue (endocardium, myocardium, pericardium, aorta and pulmonary artery), 14 toxic metals, while lead, tin, arsenic, cadmium, antimony, that were absent in children without CHD. The presence of 5 or more (maximum 8) toxic substances were determinate in 47,2 % CHD patients (25,0 % children without CHD, $p \leq 0,05$). The highest frequency of pathological concentrations had barium (65,5 % patients, 37,5 % – in control, $p \leq 0,05$) and lithium (21,8 %, 8,3 % – in control, $p \leq 0,05$).

Defined pathological concentration of 8 toxic metals (barium, aluminum, nickel, lithium, arsenic, strontium, zirconium, antimony) in the cardiovascular tissue of 85,4 % CHD patients (47,4 % of control had exceeded permissible concentrations of 3 substances, $p = 0,004$). Concentration of all substances was significantly higher in malformations locus compared to other areas of the hearts of children with CHD and to the tissues of the heart specimen without cardiogenesis violation (barium, $p = 0,002$ and strontium, $p = 0,011$).

The greatest number of toxic metals in pathological concentrations was found in fetuses and newborns in comparison to children older than one year of age, that could determine their possible role in etiopathogenesis of cardiogenesis violation.

Results of this investigation defined the wolfram, lithium, arsenic, nickel, tin, lead, silver, strontium, titanium concentrations, which determines the risk of malformations of the heart and great vessels.

Revealed a direct correlation between the concentration of barium, aluminum, lithium, nickel, strontium, arsenic, titanium in the cardiovascular tissues and hair ($r = + 0,58$); lithium, nickel, titanium in heart tissues and kidneys ($r = + 1,0$).

Proved a direct correlation ($r = + 0,71$) between toxic metals (barium, tungsten, lithium, arsenic, nickel, tin, lead, silver, strontium and titanium) pathological concentrations in heart tissue and the presence of CHD in the family (I, II degree of kinship), parents smoking, delayed physical children development.

During investigation was surveyed the interrelation between toxic substances pathological concentrations in cardiovascular tissue and sex (boys – 97,1 %, girls – 71,0 %, $p < 0,05$), region of residence (patients from industrial regions had more toxic metals and higher average concentration of strontium, zirconium, tungsten, silver and tin in comparison with children from agricultural, $p \leq 0,05$).

We had determinate dependence of the CHD complexity and quantity, concentration of toxic metals and metalloids in cardiovascular: the average concentration of nickel, tungsten, titanium and silver ($p \leq 0,05$) was higher in patients with two or more malformations compared with children who had one. In patients with combined defects found greater amount of toxic metals in pathological concentration and a high

concentration of barium, arsenic, tin, lead, silver, titanium, zirconium compared with patients with isolated heart defects.

Scientifically grounded the method of toxic substances pathological concentration score in cardiovascular tissue, which is determine the presence and concentration of toxic substances in hair and urine.

During pregnancy planning process is recommended to identify toxic metals (primarily barium, aluminum, lithium, nickel, strontium, arsenic, titanium) content and concentration in hair of potential parents and lithium, nickel, titanium – in urine. Pathological concentration of these toxic substances indicate the presence of the risk of CHD formation in the fetus.

In the hair and urine of the child with CHD is necessary investigate the presence and concentration of toxic substances and decide the volume of further detoxication. We recommend to analyze barium, nickel, lithium and strontium content in patients with simple heart defects; aluminum, arsenic, barium, nickel, lithium, strontium, tin, titanium – of children with combined defects. It is needed research tungsten, silver, titanium, aluminum, nickel, lithium, strontium content in hair and urine of patients with aorta coarctation.

Keywords: congenital heart diseases, children, fetuses, toxic metals and metalloids.

АННОТАЦИЯ

Коваль А. П. Прогностическая значимость токсичных металлов и металлоидов в формировании врожденных пороков сердца и магистральных сосудов у детей. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Педиатрия. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, 2015.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности прогнозирования формирования врожденных пороков сердца и магистральных сосудов у плода путем определения наличия и концентрации токсичных металлов и металлоидов в тканях кардиоваскулярной системы детей с нарушением кардиогенеза. Доказано наличие большего количества токсичных металлов в патологической концентрации в организме детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов по сравнению с их сверстниками без пороков. Установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием токсических веществ в тканях сердечно-сосудистой системы и в волосах, а так же почках детей с нарушением кардиогенеза. Доказана зависимость сложности порока от наличия, количества и концентрации токсичных веществ в тканях сердца и магистральных сосудов. В тканях кардиоваскулярной системы плодов и новорожденных с аномалиями развития сердечно-сосудистой системы установлено большее количество металлов в патологической концентрации по сравнению с пациентами старше 12 месяцев, что определяет возможную триггерную роль токсических субстанций в нарушении кардиогенеза. Получены показатели концентрации вольфрама, лития, мышьяка, никеля, олова, свинца, серебра, стронция и титана, наличие или превышение которых в тканях кардиоваскулярной системы

обуславлюють ризик формування аномалії розвитку серцево-судинної системи.

С метою оптимізації прогнозу формування аномалій розвитку серця і магістральних судин у плодів науково обґрунтовано і впроваджено спосіб оцінки патологічної концентрації токсичних металів і металлоїдів в тканинах серця і магістральних судин, який заключається в визначенні наявності і концентрації токсичних речовин в волоссях і мочі потенціальних батьків.

Ключові слова: вроджені пороки серця і магістральних судин, діти, плоди, токсичні метали і металлоїди.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВВС та МС	– вроджені вади серця та магістральних судин
ССС	– серцево-судинна система
мг/кг	– міліграмів у кілограмі
CHD	– congenital heart diseases
GCP	– good clinical practice
M	– середнє арифметичне значення показника
m	– стандартна помилка середнього
n	– кількість дітей
p	– достовірність дослідження
r	– коефіцієнт кореляції
ROC	– receiver operating characteristic
S	– вибіркове середнє квадратичне відхилення

Підписано до друку 26.10.2015 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 92.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua