

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

Науменко Юлия Владимировна

**ПЕРВИЧНАЯ ЛАБИЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
У ДЕТЕЙ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ,
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПУТИ ЕГО УЛУЧШЕНИЯ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк

Научный руководитель: **Дубовая Анна Валериевна**
доктор медицинских наук, доцент
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
заведующая кафедрой педиатрии № 3

Официальные оппоненты: **Балыкова Лариса Александровна**
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО "МГУ им. Н. П. Огарёва"
директор медицинского института
заведующая кафедрой педиатрии

Ревенко Наталья Анатольевна
кандидат медицинских наук, доцент
Медицинская академия им. С. И. Георгиевского
(структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
доцент кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии
ФПМК ВК и ДПО

Ведущая организация: **Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»**

Защита состоится «22» сентября 2021 года в 09 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283114, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА.

Тел.: (062) 344-41-51, (062) 311-71-58; факс: (062) 344-40-01;
e-mail: sovetsd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01, к. м. н.

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема профилактики и прогнозирования течения первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков остается актуальной (Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков, 2020). АГ наблюдается у 2,4–18% детей и подростков в зависимости от возраста (Садыкова Д. И., 2016; Леонтьева И. В., 2019). Распространенность АГ среди детей и подростков продолжает увеличиваться. Существует высокий риск сохранения и прогрессирования у взрослых АГ, дебютировавшей в детстве (Балыкова Л. А., 2020; Ревенко Н. А. и соавт., 2020). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1 миллиарда людей в мире страдает дефицитом витамина D. Результаты многочисленных перекрестных исследований показали, что сниженные уровни витамина D связаны с повышением артериального давления (АД) или усугублением уже имеющейся АГ у взрослых (Resnick L. M. et al., 2015). Наиболее важной функцией витамина D является его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Шварц Г. Я., 2015; Дроботя Н. В., 2017). Влияние витамина D на подавление ренина происходит из-за прямого воздействия на экспрессию гена CYP24A1 (Zhou C. et al., 2014). Причиной нарушения белкового обмена при АГ является гипоксия и ацидоз, усиливающиеся при избытке катехоламинов (Калинин О. В., 2016; Левчук Л. В., 2017). В последние годы большое внимание уделяется оценке качества жизни (КЖ) детей с различной патологией, при этом исследования, посвященные изучению КЖ у детей с АГ, единичны (Садыкова Д. И., 2015; Лутфуллин И. Я., 2015; Каладзе Н. Н. и соавт., 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом НИР: «Оценка загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами и профилактика неблагоприятного влияния на здоровье населения г. Донецка».

Сроки исполнения: 2019–2023.

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время уделяется большое внимание изучению молекулярно-генетических аспектов АГ, в частности, анализу полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада (Кузнецова Т. Ю., 2015; Budhathoki S., 2016). Однако большинство подобных исследований проведено во взрослой популяции, когда наступающие выраженные нейрогуморальные изменения затрудняют установление взаимосвязей между полиморфизмом генов и клинической картиной заболевания (Джоджуа Р. А., 2020; Speicher M. R., 2010). Анализ современной литературы показал, что влияние витамина D на уровень АД у детей подросткового возраста изучено недостаточно (Вахлова И. В., 2017; Pereira-Santos M., 2016). На сегодняшний день накоплено достаточно сведений, позволяющих говорить о существовании тесных взаимосвязей между низким

уровнем обеспеченности витамином D, ухудшением гемодинамических параметров и/или увеличением риска развития АГ. Поскольку все вышеуказанные данные являются результатом анализа поперечных исследований, они только подчеркивают взаимосвязь уровня витамина D и АД, но не доказывают их обратную связь (Zhang Q., 2019). Изменения аминокислотного профиля при сердечно-сосудистых заболеваниях проявляются на ранних стадиях и могут иметь прогностическое значение (Литвицкий П. Ф., 2015; Левчук Л. В., 2017). Работы, посвященные изучению КЖ у детей с АГ, единичны. В связи с указанным, существует потребность в разработке методик для оценки КЖ детей и подростков с первичной АГ.

Цель исследования: улучшение качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий на основании изучения ряда патогенетических механизмов путем включения колекальциферола в комплексную терапию на различных этапах лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить психоэмоциональный и вегетативный статус детей с первичной лабильной артериальной гипертензией.
2. Оценить уровень кальцидиола в сыворотке крови у детей с первичной лабильной артериальной гипертензией.
3. Определить аминокислотный состав в сыворотке крови и в моче, полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей с первичной лабильной артериальной гипертензией.
4. Разработать, внедрить и оценить прогностическую способность нейросетевой модели прогнозирования риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и комплексной методики оценки качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией.
5. Оценить динамику качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией при включении колекальциферола в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий.

Объект исследования: первичная лабильная артериальная гипертензия у детей.

Предмет исследования: качество жизни, психоэмоциональный и вегетативный статус, уровень витамина D, аминокислотный профиль крови и мочи, полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Научная новизна.

В работе впервые проведена комплексная оценка КЖ детей с первичной лабильной АГ с помощью собственной методики «Способ комплексной оценки качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией» и анализ причин, ухудшающих КЖ. Впервые изучен и проанализирован аминокислотный состав крови и мочи у детей с первичной лабильной АГ. Впервые изучен полиморфизм генов РААС у детей с первичной лабильной АГ. Впервые установлено влияние уровня АД, показателей психоэмоционального и

вегетативного статуса, содержания витамина D, аминокислотного профиля и полиморфизма генов на КЖ детей с первичной лабильной АГ. Изучена эффективность и безопасность применения колекальциферола у детей с первичной лабильной АГ. Впервые разработана нейросетевая модель прогнозирования риска прогрессирования первичной лабильной АГ, которая обладает высокой прогностической способностью, чувствительностью и специфичностью.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной задачи: оптимизация оказания медицинской помощи детям с первичной лабильной АГ, улучшение их КЖ путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий. При обследовании детей с первичной лабильной АГ важно учитывать параметры психоэмоционального и вегетативного статуса с последующей оценкой КЖ на основании методики «Способ комплексной оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией» (рационализаторское предложение №6456 от 05.03.2021). Целесообразно определять уровень концентрации витамина D в сыворотке крови. Для прогнозирования риска прогрессирования первичной лабильной АГ рекомендовано применение разработанной компьютерной нейросетевой модели, учитывающей наличие у ребенка дефицита/недостаточности 25(ОН)D в сыворотке крови, изменения полиморфизма гена ангиотензиноген: 704 T>C, повышенной экскреции валина с мочой, отягощенного семейного анамнеза по АГ, курения подростка. Наличие у ребенка с первичной лабильной АГ недостаточности и/или дефицита кальцидиола в сыворотке крови является показанием для назначения колекальциферола.

Методология и методы исследования: в ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клинико-лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. У детей с первичной лабильной АГ статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками обнаружены изменения психоэмоционального и вегетативного статуса: конфликтность, повышенный уровень тревожности, диссомния, вегетативная дисрегуляция различной степени.

2. Недостаточный уровень и дефицит кальцидиола в сыворотке крови статистически значимо чаще выявлен у пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой. Установлена обратная сильная корреляционная зависимость между степенью повышения АД и степенью снижения 25(ОН)D.

3. Аминокислотный состав в сыворотке крови и в моче у детей с первичной лабильной АГ имел статистически значимые различия в сравнении со здоровыми сверстниками. Так, повышенное содержание аланина, аспартата, глутамата, метионина, фенилаланина в сыворотке крови статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдалось у пациентов основной группы. Повышенная экскреция аланина, валина, гистидина, таурина с мочой статистически значимо чаще ($p < 0,01$) регистрировалась у детей с первичной лабильной АГ в сравнении со здоровыми сверстниками.

4. При исследовании полиморфизма генов РААС выявлены статистически значимые различия в основной и контрольной группах. Преобладающими полиморфными генами у подростков с первичной лабильной артериальной гипертензией являются гены AGT:704 T>C, CYP11B2:344 C>T, NOS3:786 T>C, GNB3:825 C>T.

5. Разработанная модель прогнозирования риска прогрессирования АГ у детей обладает высокой прогностической способностью, чувствительностью и специфичностью. Собственную методику комплексной оценки качества жизни детей с первичной лабильной АГ характеризует высокая чувствительность, специфичность, низкая доля ложноотрицательных и ложноположительных прогнозов.

6. Дополнительное назначение колекальциферола в дозе 1500 МЕ на протяжении 3 месяцев в комплексном лечении детей с первичной лабильной АГ позволило улучшить КЖ, нормализовать АД и уровень кальцидиола в сыворотке крови у половины пациентов. Дополнительное назначение колекальциферола в дозе 2000 МЕ на протяжении последующих 3 месяцев привело к улучшению КЖ, нормализации АД и уровня кальцидиола в сыворотке крови у всех пациентов группы воздействия.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования. Основные положения и результаты исследования докладывались и обсуждались на III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2019), 81-м Международном медицинском Конгрессе молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2019), II Международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» (Донецк, 2020), XX Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии» (Евпатория, 2020), 82-м Международном медицинском Конгрессе молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2020), IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...

болезнь» (Донецк, 2020), XXI конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 13-ом Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология», VI-й Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России (Саранск, 2020), VIII Международном конкурсе научных работ PTSciense (Москва, 2020), XI Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2020» (Москва, 2020), VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2021), Республиканской научно-практической интернет-конференции «Кардиоревматология детского возраста: проблемы, успехи и перспективы» (Донецк, 2021). Апробация работы проведена на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (НИИ РЗДПМ) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (10.06.2021, протокол № 4), на заседании Апробационного семинара ДС Д01.009.01 по специальности «14.01.08 – Педиатрия» (15.06.2021, протокол № 5).

Внедрение результатов работы. По материалам диссертации подготовлены 3 рационализаторских предложения: «Способ комплексной оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией» (Донецк, 2021), «Способ прогнозирования риска прогрессирования эссенциальной лабильной артериальной гипертензии у детей» (Донецк, 2021), «Способ коррекции недостаточности/дефицита витамина D у детей с эссенциальной артериальной гипертензией» (Донецк, 2020).

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им В. К. Гусака (г. Донецк), детского неврологического отделения ЦГКБ № 5 (г. Донецк), детского отделения ЦГКБ № 3 (г. Донецк), детского соматического отделения Центральной городской больницы (г. Снежное), педиатрического отделения № 1 Территориального медицинского объединения «Семья и здоровье» (г. Горловка).

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре педиатрии № 3, кафедре пропедевтики педиатрии ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО».

Личный вклад соискателя. Диссертантом самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, клиническое и психофизиологическое обследование с оценкой результатов, назначение патогенетической терапии и контроль ее эффективности. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка

полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Диссертантом подготовлены рационализаторские предложения, данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 20 печатных работ, из них 7 научных статей в журналах Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, 1 статья в нерецензируемом издании, 12 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 175 страницах печатного текста (основной текст – 154 страницы). Состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который содержит 162 наименования использованных литературных источников (93 – на кириллице и 69 – на латинице). Работа иллюстрирована 25 таблицами, из которых 4 занимают полных 3 страницы, и 28 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования.

Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана программа исследования, состоящая из 4 этапов (Рисунок 1).

Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Перед обследованием все дети и их родители были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в них.

В исследование было включено 225 пациентов с АГ в возрасте от 12 до 17 лет, которым проведена комплексная оценка КЖ, результаты обследования послужили основой для разработки прогностической модели риска прогрессирования АГ. Все дети находились на стационарном лечении в отделении детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака за период с 2016 г. по 2019 г., а затем наблюдались амбулаторно. Основную группу составили 68 пациентов с первичной лабильной АГ, которые были подразделены на группу воздействия

(43 пациента: 33 мальчика и 10 девочек) и группу сравнения (25 больных: 20 мальчиков и 5 девочек). Критериями включения в основную группу явились: возраст от 12 до 17 лет; первичная лабильная АГ 1 степени; отсутствие приема гипотензивных препаратов; индекс времени гипертензии, не превышающий 50%; подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из основной группы стали: возраст младше 12 лет и старше 17 лет; наличие симптоматической АГ; наличие хронических, наследственных либо инфекционных заболеваний; наличие острых заболеваний в течение 3 недель до начала исследования; прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 1 месяца; отказ от участия в исследовании. Контрольную группу составили 42 здоровых сверстника.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На втором этапе исследования группу воздействия составили 43 пациента с первичной лабильной АГ, которым в комплекс немедикаментозной терапии был включен колекальциферол в дозе 1500 МЕ/сутки в течение 3 месяцев. В группу сравнения вошли 25 пациентов, которые в связи с отказом от участия в исследовании получали только немедикаментозное лечение АГ.

Диагноз первичной АГ у обследованных детей верифицировали согласно международным подходам в соответствии с МКБ X пересмотра. В работу были включены дети с первичной лабильной АГ, индекс времени которой по данным СМАД находился в пределах от 25 до 50%. Все пациенты имели АГ 1 степени.

Оценку психоэмоционального статуса проводили с помощью цветового теста Макса Люшера и опросника В. В. Седнева. Оценку состояния вегетативной нервной системы проводили комплексно на основании данных исходного вегетативного тонуса по А. М. Вейну в модификации Н. А. Белоконь и опросника В. В. Седнева.

Для оценки КЖ был использован специальный опросник «Качество жизни детей с артериальной гипертензией» (патент на изобретение UA № 49015 от 12.04.2010), ответы на который отражали субъективную оценку КЖ пациентами. Комплексную оценку КЖ детей с первичной лабильной АГ проводили по собственной методике – «Способ комплексной оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией».

Абсолютный показатель качества жизни детей с первичной лабильной АГ определяли по формуле:

$$КЖ\% = 100 \times \left(1 - \frac{КЖ}{КЖ_{\max}}\right)$$

где КЖ% – показатель качества жизни ребенка с первичной лабильной артериальной гипертензией в процентах;

КЖ – абсолютный показатель качества жизни ребенка с АГ в баллах;

КЖ_{max} – абсолютный показатель максимальной оценки качества жизни (264 балла).

В случае, когда значение данного показателя находилось в пределах 100–70%, КЖ ребенка с первичной лабильной АГ оценивали как «не сниженное» (удовлетворительное), 69–31% – как «умеренно сниженное», 30% и менее – «значительно сниженное».

Измерение АД проводили с помощью аускультативного метода (аппарат для измерения АД «MedTech», Германия).

Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментного метода. Оценку результатов проводили в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.): за норму принимали значения уровня 25(ОН)D 30–100 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; дефицит – 11–20 нг/мл; выраженный дефицит –

< 10 нг/мл. Содержание витамина D более 100 нг/мл расценивали как избыток витамина D.

Биохимическое селективное скринирующее исследование аминокислотного состава крови и мочи выполнялось в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики (г. Донецк) методом тонкослойной хроматографии на пластинах отечественных и зарубежных производителей: «Сорбфил» (Россия) и «Махерей Нагель» (Германия).

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) проводили генетические исследования полиморфизма генов РААС: ADD1:1378 G>T, AGT:704 T>C и AGT:521 C>T, AGTR1:1166 A>C, AGTR2:1675 G>A, CYP11B2:344 C>T, GNB3:825 C>T, 3 NOS3:786 T>C и NOS3: 894 G>T. Для этого использована методика полимеразной цепной реакции (ПЦР).

ХМ ЭКГ и СМАД осуществляли с помощью аппарата «Кардиотехника 4000 АД-3» («Инкарт», Санкт-Петербург).

Эхокардиографическое исследование сердца проводили в «М»-режиме на аппарате «Vivid-S5» (США) по стандартной методике.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных программных пакетов для статистического анализа MedStat, MedCalc v.15.1. Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий χ^2 и тест Шапиро-Уилка. В случаях, когда анализируемые признаки подчинялись закону нормального распределения, использовали параметрические критерии. В случаях отличного от нормального закона распределения – непараметрические критерии. При составлении прогностической модели применяли стандартный метод бинарной логистической регрессии. Уровень значимости факторов определяли с использованием статистики Вальда.

При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05 ($p=0,05$). Для верификации построенной модели использовали метод построения кривых операционных характеристик (Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve). Для случайной модели прогноза площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve (AUC)) составляла 0,5, приближение AUC к 1 свидетельствовало об адекватности модели. В качестве порогов отсечки были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp).

Результаты исследования и их обсуждение.

Достоверных различий при исходном обследовании детей группы воздействия и группы сравнения не было. Наиболее частыми жалобами были головная боль ($93,0 \pm 3,9\%$ и $96,0 \pm 3,9\%$ пациентов, соответственно), головокружение ($83,7 \pm 5,6\%$ и $72,0 \pm 9,0\%$ больных, соответственно), тошнота ($72,1 \pm 6,8\%$ и $60,0 \pm 9,8\%$ пациентов, соответственно), повышенная

утомляемость при физической нагрузке ($81,4 \pm 5,9\%$ и $68,0 \pm 9,3\%$ больных, соответственно), раздражительность, обидчивость ($86,0 \pm 5,3\%$ и $80,0 \pm 8,0\%$ пациентов, соответственно), диссомния ($67,4 \pm 7,1\%$ и $60,0 \pm 9,8\%$ больных, соответственно). Повышение АД при первичном обращении наблюдалось у всех детей основной группы.

Продолжительность АГ у 41 ($60,3 \pm 5,9\%$) подростка составила от 1 до 6 месяцев, у 14 ($20,6 \pm 4,9$) детей – от 6 месяцев до 1 года, у 9 ($13,2 \pm 4,1\%$) пациентов – от 1 года до 2 лет. У 3 ($4,4 \pm 2,5\%$) детей с первичной лабильной АГ повышение АД отмечалось в течение 2–4 лет. За медицинской помощью пациенты не обращались, лечения не получали.

Достоверных различий уровня АД по данным СМАД у детей основной группы не было. Средние показатели САД, ДАД за сутки имели практически одинаковые значения в обеих группах ($141 \pm 3,2$ мм рт. ст. и $137 \pm 3,7$ мм рт. ст., соответственно). У детей с первичной лабильной АГ группу «dippers» САД составили 10 ($14,7 \pm 4,3\%$) детей, «non-dippers» САД – 58 ($85,3 \pm 4,3\%$) пациентов. Оптимальная степень ночного снижения ДАД (СИ – 10–20%) имела место у 53 ($77,9 \pm 5,0\%$) пациентов основной группы, группу «non-dippers» составили 15 ($22,1 \pm 5,0\%$) детей.

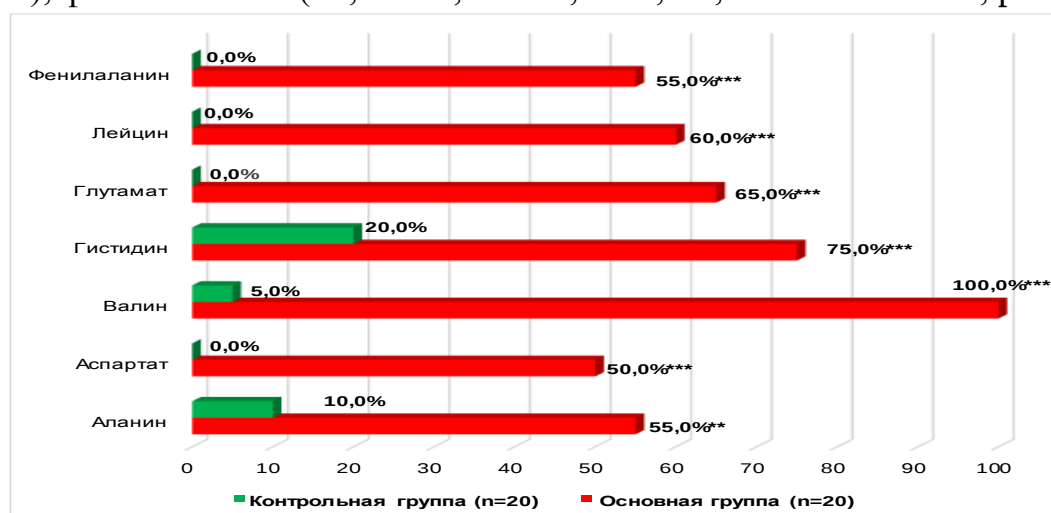
При оценке показателей психоэмоционального статуса у пациентов основной группы статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявлены различные изменения: конфликтность ($91,2 \pm 3,4\%$ и $59,5 \pm 7,6\%$ детей, соответственно, $p < 0,01$), повышенная тревожность средней (от 12 до 15 баллов) и высокой (от 16 до 20 баллов) степени выраженности ($76,5 \pm 5,1\%$ и $28,6 \pm 7,0\%$ детей, соответственно, $p < 0,001$), диссомния ($64,7 \pm 5,8\%$ и $35,7 \pm 7,4\%$ детей, соответственно, $p < 0,01$), астения ($58,8 \pm 6,0\%$ и $23,8 \pm 6,6\%$ детей, соответственно, $p < 0,01$).

Симпатикотония статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдалась у пациентов основной группы – 30 ($44,1 \pm 6,0\%$) больных в сравнении с контрольной группой – 9 ($21,4 \pm 6,3\%$) детей. Ваготония статистически значимо чаще имела место у пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой ($41,2 \pm 6,0\%$ и $19,0 \pm 6,1\%$ детей, соответственно, $p < 0,05$).

При проведении оценки содержания кальцидиола в сыворотке крови выявлены статистически значимые различия у детей основной и контрольной групп: недостаточность 25(ОН)D ($32,4 \pm 5,7\%$ и $11,9 \pm 5,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), дефицит 25(ОН)D ($38,2 \pm 5,9\%$ и $7,1 \pm 4,0\%$, соответственно, $p < 0,001$), выраженный дефицит 25(ОН)D ($10,3 \pm 3,7\%$ и $2,4 \pm 2,4\%$, соответственно, $p < 0,05$). Установлена обратная сильная корреляционная зависимость между степенью повышения артериального давления и степенью снижения 25(ОН)D: дефицит ($r = - 0,999$), недостаточность ($r = - 0,974$). Недостаточность витамина D преобладала у мальчиков как в основной, так и в контрольной группе, не достигая, однако, степени достоверности.

Повышенная экскреция аминокислот с мочой статистически значимо чаще регистрировалась у детей с первичной лабильной АГ в сравнении со

здоровыми сверстниками (Рисунок 2): аланина ($55,0 \pm 11,1\%$ и $10,0 \pm 6,7\%$, соответственно, $p < 0,01$), аспартата ($50,0 \pm 11,2\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,01$), валина ($100,0\%$ и $5,0 \pm 4,9\%$, соответственно, $p < 0,001$), гистидина ($75,0 \pm 9,7\%$ и $20,0 \pm 8,9\%$, соответственно, $p < 0,01$), глутамата ($65,0 \pm 10,7\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,001$), лейцина ($60,0 \pm 11,0\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,001$), таурина ($35,0 \pm 10,7\%$ и $5,0 \pm 4,9\%$, соответственно, $p < 0,05$), фенилаланина ($55,0 \pm 11,1\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,001$).



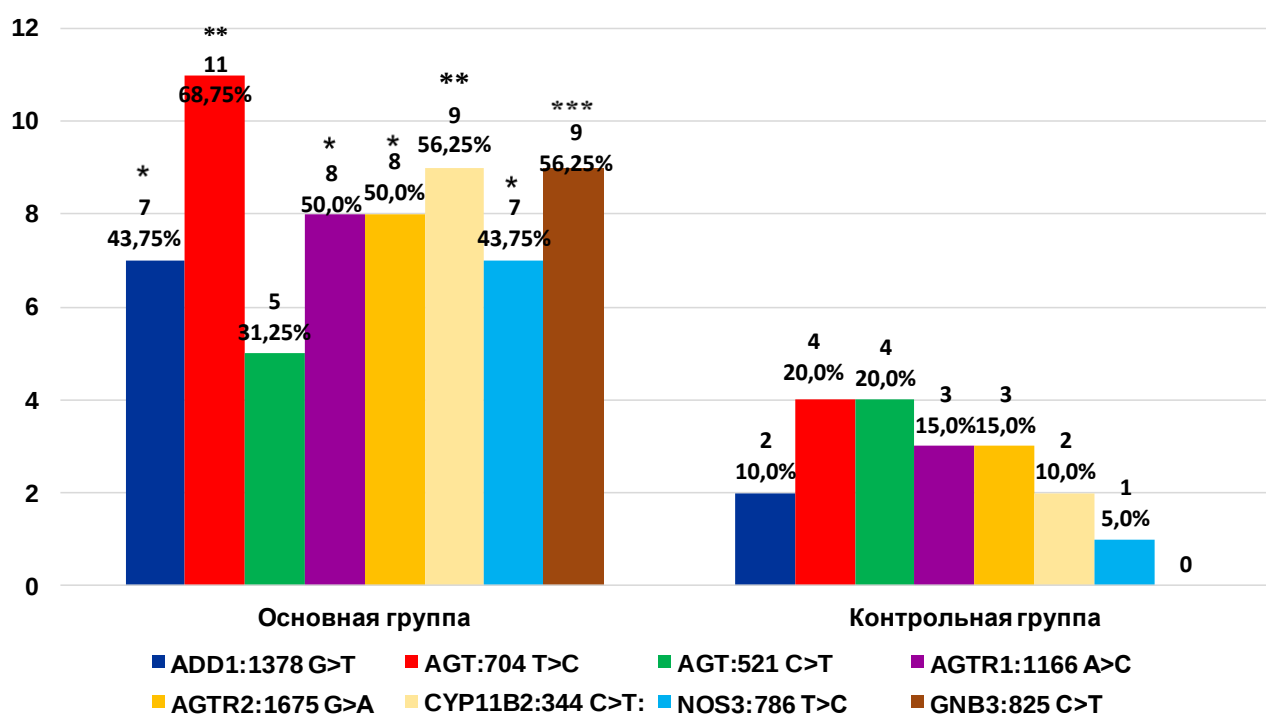
Примечания: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$) – достоверность различия в сравнении с контрольной группой

Рисунок 2 – Повышенная экскреция аминокислот с мочой

Выявлено статистически значимое различие аминокислотного профиля сыворотки крови в основной и контрольной группах: повышенное содержание аланина ($25,0 \pm 9,7\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), аспартата ($30,0 \pm 10,2\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), гистидина ($35,0 \pm 10,7\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,01$), глутамата ($20,0 \pm 8,9\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), метионина ($35,0 \pm 10,7\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), фенилаланина ($20,0 \pm 8,9\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,05$).

Выявлено статистически значимое различие полиморфизма генов РААС у детей в основной и контрольной группах (Рисунок 3). Преобладающими полиморфными генами у подростков с первичной АГ являлись гены AGT:704 T>C ($68,8 \pm 11,6\%$ и $20,0 \pm 8,9\%$, соответственно, $p < 0,01$), CYP11B2:344 C>T ($56,3 \pm 12,4\%$ и $10,0 \pm 6,7\%$, соответственно, $p < 0,01$), NOS3:786 T>C ($43,8 \pm 12,4\%$ и $5,0 \pm 4,9\%$, соответственно, $p < 0,05$), GNB3:825 C>T ($56,3 \pm 12,4\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,001$).

При оценке КЖ детей с первичной лабильной АГ установлено, что у 19 ($27,9 \pm 5,4\%$) пациентов показатель КЖ находился в пределах 70–88% (удовлетворительное КЖ), у 31 ($45,6 \pm 6,0\%$) ребенка показатель КЖ составил 31–66% (умеренно сниженное КЖ) и у 18 ($26,5 \pm 5,4\%$) пациентов показатель КЖ находился в пределах 25–30% (значительно сниженное КЖ).



Примечание: * ($p < 0,05$) – достоверность различия в сравнении с контрольной группой

** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$) – достоверность различия в сравнении с контрольной группой

Рисунок 3 – Изменение полиморфизма генов РААС у детей основной и контрольной групп

Ведущими причинами снижения КЖ явились церебральные жалобы, патологические изменения психоэмоционального статуса, диссомния, вегетативная дисфункция.

Результаты проведенных нами исследований послужили патогенетическим обоснованием для включения колекальциферола в комплекс лечения детей с первичной лабильной артериальной гипертензией. Препарат назначали по 1500 МЕ/сутки в течение 3-х месяцев с последующим определением 25(ОН)D в сыворотке крови, при сохранении низких показателей кальцидиола дозу витамина D увеличивали до 2000 МЕ/сутки в течение 3-х месяцев с последующим определением 25(ОН)D в сыворотке крови.

Проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на самочувствие пациентов с первичной лабильной АГ, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно колекальциферол. Так, уменьшилась частота регистрируемых жалоб на головную боль ($93,0 \pm 3,9\%$ и $32,6 \pm 7,1\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,001$), головокружение ($83,7 \pm 5,6$ и $34,9 \pm 7,3\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,001$), раздражительность, обидчивость ($86,0 \pm 5,3\%$ и $46,5 \pm 7,6\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,001$). По данным объективного обследования у детей группы воздействия статистически значимо реже имело место

повышенное АД ($100,0\%$ и $53,5 \pm 7,6\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($100,0\%$ и $84,0 \pm 7,3\%$ детей, соответственно).

Под воздействием проводимого лечения проявления конфликтности уменьшились более чем у половины детей в группе воздействия ($97,7 \pm 2,3\%$ и $51,2 \pm 7,6\%$ детей, соответственно, $p < 0,001$). Уменьшились проявления тревоги ($83,7 \pm 5,6\%$ и $37,2 \pm 7,4\%$ детей, соответственно, $p < 0,001$). Проявления диссомнии достоверно уменьшились в группе воздействия ($67,4 \pm 7,1\%$ и $32,6 \pm 7,1\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,01$). На фоне приема препарата у достоверно большего числа пациентов отмечена нормализация баланса вегетативной нервной системы в сравнении с исходными данными ($93,0 \pm 3,9\%$ и $34,9 \pm 7,3\%$ детей, соответственно, $p < 0,001$).

Нормализация АД статистически значимо чаще ($p < 0,001$) наблюдалась у пациентов группы воздействия (23 пациента, $53,5 \pm 7,6\%$), чем в группе сравнения – 4 ($16,0 \pm 7,3\%$) детей.

Проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на уровень кальцидиола в сыворотке крови детей с первичной лабильной АГ. Статистически значимая ($p < 0,001$) нормализация уровня кальцидиола в сыворотке крови констатирована более чем у половины пациентов в группе воздействия ($53,5 \pm 7,6\%$ детей), чем в группе сравнения ($12,0 \pm 6,5\%$ детей), при этом уровень кальцидиола повысился до $33,26 \pm 1,2$ нг/мл. Дефицит 25(ОН)D в сыворотке крови статистически значимо реже имел место у пациентов группы воздействия, чем в группе сравнения ($18,6 \pm 5,9\%$ и $44,0 \pm 9,9\%$ детей, соответственно, $p < 0,05$). Выраженный дефицит 25(ОН)D в сыворотке крови имел место только у пациентов группы сравнения ($20,0 \pm 8,0\%$).

Оценка эффективности проведенной терапии у детей с первичной лабильной АГ показала, что улучшение КЖ наблюдалось у $60,5 \pm 7,5\%$ детей группы воздействия, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе сравнения ($32,0 \pm 9,3\%$ детей). При этом отсутствие жалоб или неспецифический их характер дали основание по совокупности баллов оценить КЖ как «умеренно сниженное» у $32,6 \pm 7,1\%$ и $52,0 \pm 10,0\%$ пациентов соответственно ($p < 0,05$), «значительно сниженное» КЖ имело место у $7,0 \pm 3,9\%$ и $16,0 \pm 7,3\%$ детей, соответственно.

В связи с сохраняющейся недостаточностью и дефицитом 25(ОН)D в сыворотке крови, повышенным АД, дозу колекальциферола увеличили до 2000 МЕ/сутки с продолжением приема препарата еще в течении 3-х месяцев с повторной оценкой содержания 25(ОН)D в сыворотке крови.

Через 6 месяцев от начала лечения у пациентов группы воздействия статистически значимо уменьшились жалобы на головную боль ($32,6 \pm 7,1\%$ и $2,3 \pm 2,3\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,001$), головокружение ($34,9 \pm 7,3\%$ и $2,3 \pm 2,3\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,001$), раздражительность, обидчивость ($46,5 \pm 7,6$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей, соответственно, $p < 0,001$), повышенную утомляемость ($30,2 \pm 7,0\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей, соответственно,

$p < 0,001$), диссомнию ($30,2 \pm 7,0\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей, соответственно, $p < 0,01$).

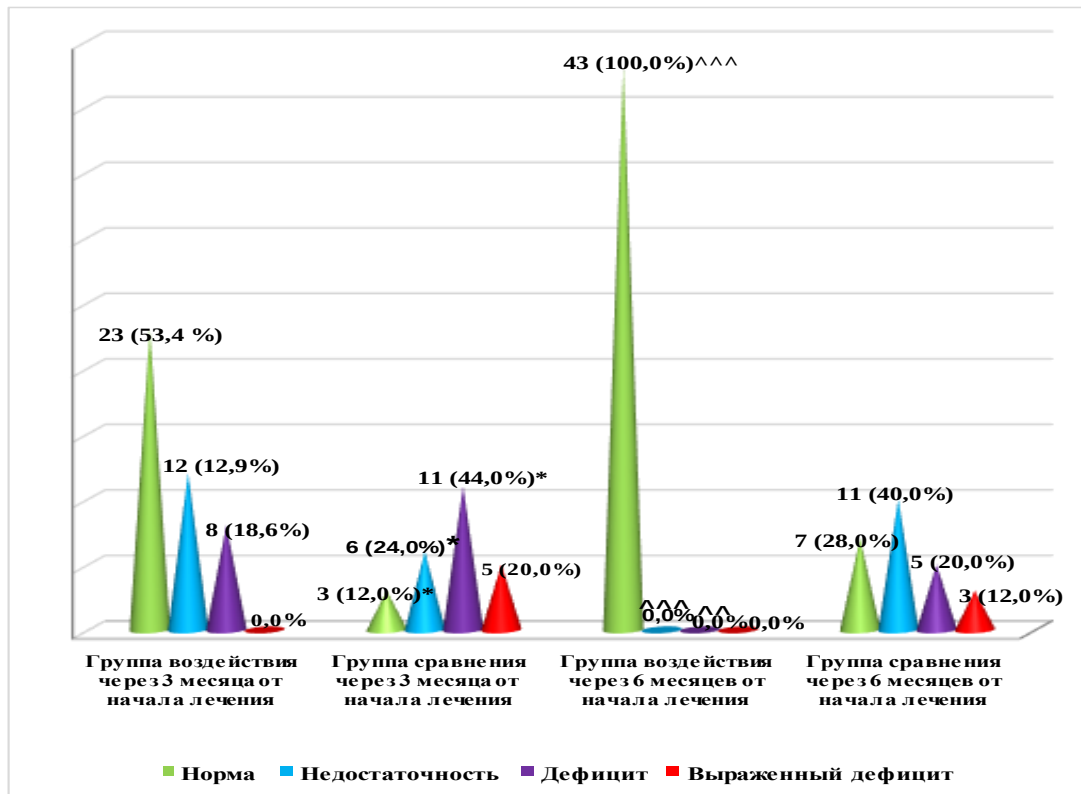
Проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на психоэмоциональный и вегетативный статус детей с первичной лабильной АГ. В группе воздействия статистически значительно уменьшились проявления конфликтности ($51,2 \pm 7,6\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,001$), тревоги ($37,2 \pm 7,4\%$ и $7,0 \pm 3,9\%$ подростков, соответственно, $p < 0,01$), нормализовался сон ($32,6 \pm 7,1\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей, соответственно, $p < 0,01$), уменьшились проявления дисбаланса вегетативной регуляции ($34,9 \pm 7,3\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей, соответственно, $p < 0,01$). Через 6 месяцев от начала приема колекальциферола нормализация АД наблюдалась у всех детей группы воздействия и только у $32,0 \pm 9,3\%$ пациентов группы сравнения.

По данным СМАД средние показатели САД за сутки на фоне проведенного лечения в группе воздействия были ниже, чем в группе сравнения ($121 \pm 1,3$ мм рт. ст. и $135 \pm 3,7$ мм рт. ст., соответственно). Средние показатели ДАД в течение суток в группе воздействия составили $81 \pm 2,1$ мм рт. ст. и $85 \pm 1,0$ мм рт. ст., соответственно. ИГ САД и ДАД был больше 15%, но не превышал значения 24%.

Уровень кальцидиола в сыворотке крови у детей группы воздействия и группы сравнения в динамике (через 3 и 6 месяцев от начала лечения) представлен на Рисунке 4. Статистически значимая нормализация уровня кальцидиола в сыворотке крови через 6 месяцев от начала лечения наблюдалась у всех пациентов группы воздействия, в то время как в группе сравнения – у $28,0 \pm 9,0\%$ детей ($p < 0,001$).

В ходе проспективного 2-летнего наблюдения в группе воздействия у всех детей АД находилось в пределах нормы, при этом в группе сравнения повышенное АД сохранялось на протяжении 6 месяцев у 17 ($68,0 \pm 9,3\%$) пациентов ($p < 0,001$), в связи с чем терапия была дополнена иАПФ. В конце 2-летнего наблюдения АД у детей основной группы находилось в пределах нормы.

К концу указанного периода отсутствие патологических изменений психоэмоционального статуса констатировано у всех детей, получивших в комплексе реабилитационных мероприятий колекальциферол, и у $84,0 \pm 7,3\%$ пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Изменения вегетативного статуса статистически значимо реже наблюдались у пациентов группы воздействия, чем в группе сравнения ($2,3 \pm 0,3\%$ и $44,0 \pm 9,9\%$ пациентов, соответственно, $p < 0,001$). Динамика КЖ у детей с первичной лабильной АГ в течение 2-летнего проспективного наблюдения представлена на Рисунке 5.



Примечания: * ($p < 0,05$) – достоверность различия в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия;

^^ ($p < 0,01$), ^^^ ($p < 0,001$) – достоверность различия в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

Рисунок 4 – Уровень кальцидиола в сыворотке крови у детей группы воздействия и группы сравнения в динамике (через 3 и 6 месяцев от начала лечения)

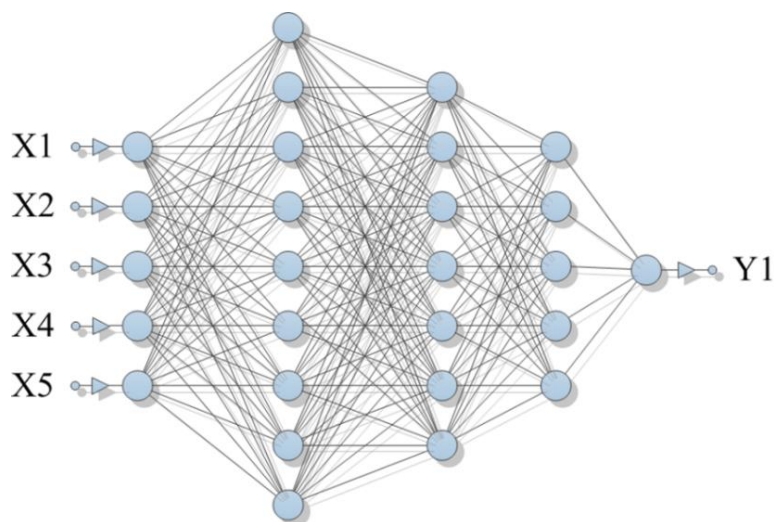


Примечания: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$) – в сравнении с показателем после лечения в группе сравнения

Рисунок 5 – Динамика КЖ у детей с первичной лабильной АГ в течение 2-летнего проспективного наблюдения

Как представлено на Рисунке 5, улучшение КЖ статистически значимо чаще ($p < 0,05$) и быстрее (12 месяцев) наблюдалось у всех пациентов группы воздействия, чем в группе сравнения – 20 ($80,0 \pm 8,0\%$) детей. К концу указанного периода удовлетворительное КЖ констатировано у всех детей основной группы.

В ходе математического эксперимента определили наилучшую модель обученной нейронной сети для прогнозирования риска прогрессирования первичной лабильной АГ у детей, архитектура которой представлена на Рисунке 6.



Примечание: X1 – содержание 25(OH)D в сыворотке крови; X2 – изменение полиморфизма гена ангиотензиноген: 704 T>C РААС; X3 – повышение экскреции валина с мочой; X4 –отягощенный семейный анамнез по АГ; X5 – курение подростка.

Рисунок 6 – Архитектура нейронной сети для прогнозирования риска прогрессирования первичной АГ у детей

Контрольная и тестовая ошибки равны 0,07 и 0,03, отношение стандартных отклонений – 0,22, площадь под кривой $AUC=0,82 \pm 0,05$ статистически значимо отличается от 0,5 ($p < 0,001$), что подтверждает адекватность модели. Чувствительность модели составила 79,5%, специфичность – 85,1%. Для удобства работы с математической моделью в практической деятельности врача создана оболочка на платформе программы Microsoft Excel. Значение прогностической вероятности риска прогрессирования первичной АГ находится в диапазоне от 0 до 100%. Если показатель больше 80%, то вероятность прогрессирования АГ будет высокой, если прогностическая вероятность находится в пределах от 20 до 80% – вероятность прогрессирования АГ оценивается как средняя и менее 20% – как низкая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное клиническое исследование свидетельствует о том, что при обследовании детей с первичной лабильной АГ важно учитывать параметры психоэмоционального и вегетативного статуса с последующей оценкой КЖ на основании разработанной нами комплексной методики «Качество жизни детей с эссенциальной лабильной АГ». У детей с первичной лабильной АГ целесообразно определять уровень концентрации витамина D в сыворотке крови. Для определения степени риска прогрессирования АГ рекомендовано применение разработанной компьютерной нейросетевой модели прогнозирования, учитывающей наличие факторов риска.

ВЫВОДЫ

В диссертации освещено решение актуальной научно-практической задачи современной педиатрии – повышение качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией на основании определения степени риска прогрессирования артериальной гипертензии, изучения ряда патогенетических механизмов данной патологии путем использования колекальциферола в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий.

1. У детей с первичной лабильной артериальной гипертензией статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками обнаружены изменения психоэмоционального и вегетативного статуса: конфликтность ($91,2 \pm 3,4\%$ и $59,5 \pm 7,6\%$, соответственно, $p < 0,01$), повышенный уровень тревожности ($76,5 \pm 5,1\%$ и $28,6 \pm 7,0\%$, соответственно, $p < 0,001$), нарушения сна ($64,7 \pm 5,8\%$ и $35,7 \pm 7,4\%$, соответственно, $p < 0,01$), вегетативная дисрегуляция различной степени ($85,3 \pm 4,3\%$ и $40,5 \pm 7,6\%$, соответственно, $p < 0,001$).

2. У пациентов с первичной лабильной артериальной гипертензией статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявлен недостаточный уровень содержания кальцидиола в сыворотке крови: недостаточность 25(OH)D ($32,4 \pm 5,7\%$ и $11,9 \pm 5,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), дефицит 25(OH)D ($38,2 \pm 5,9\%$ и $7,1 \pm 4,0\%$, соответственно, $p < 0,001$), выраженный дефицит 25(OH)D ($10,3 \pm 3,7\%$ и $2,4 \pm 2,4\%$, соответственно, $p < 0,05$). Установлена обратная сильная корреляционная зависимость между степенью повышения артериального давления и степенью снижения 25(OH)D: дефицит ($r = -0,999$), недостаточность ($r = -0,974$).

3. Аминокислотный состав в сыворотке крови и в моче у детей с первичной лабильной артериальной гипертензией имел статистически значимые различия в сравнении со здоровыми сверстниками по

9 аминокислотам: аланин, аспартат, валин, гистидин, глутамат, лейцин, метионин, тирозин, фенилаланин. При исследовании полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы выявлены статистически значимые различия: AGT:704 T>C ($68,8 \pm 11,6\%$ и $20,0 \pm 8,9\%$, соответственно, $p < 0,01$), CYP11B2:344 C>T ($56,3 \pm 12,4\%$ и $10,0 \pm 6,7\%$, соответственно, $p < 0,01$), NOS3:786 T>C ($43,8 \pm 12,4\%$ и $5,0 \pm 4,9\%$, соответственно, $p < 0,05$), GNB3:825 C>T ($56,3 \pm 12,4\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, соответственно, $p < 0,001$).

4. Разработанная нейросетевая модель прогнозирования риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей обладает высокой прогностической способностью – 0,82, чувствительностью – 79,5% и специфичностью – 85,1%. Собственную методику комплексной оценки качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией характеризует высокая чувствительность (87,0%, 95% ДИ 76,6–94,8%), специфичность (100,0%, 95% ДИ 94,9–100,0%), низкая доля ложноотрицательных (12,0%, 95% ДИ 4,2–22,4%) и ложноположительных прогнозов (0%, 95% ДИ 0,0%–5,1%). Используемый подход к оценке качества жизни свидетельствовал об умеренном снижении этого показателя у $45,6 \pm 6,0\%$ пациентов основной группы, значительном снижении – у $26,5 \pm 5,4\%$ больных.

5. Дополнительное назначение колекальциферола в дозе 1500 МЕ на протяжении 3 месяцев в комплексном лечении детей с первичной лабильной артериальной гипертензией позволило улучшить качество жизни у $60,5 \pm 7,5\%$ пациентов, нормализовать артериальное давление и уровень кальцидиола в сыворотке крови у $53,5 \pm 7,6\%$ пациентов. Дополнительное назначение колекальциферола в дозе 2000 МЕ на протяжении последующих 3 месяцев позволило улучшить качество жизни у $95,3 \pm 3,2\%$ детей, нормализовать артериальное давление и уровень кальцидиола в сыворотке крови у 100,0% пациентов. В ходе проспективного 2-летнего наблюдения в группе воздействия артериальное давление находилось в пределах нормы, при этом в группе сравнения повышенное артериальное давление сохранялось на протяжении 6 месяцев у $68,0 \pm 9,3\%$ пациентов ($p < 0,001$), в связи с чем терапия была дополнена антигипертензивными препаратами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании детей с первичной лабильной артериальной гипертензией важно учитывать параметры психоэмоционального и вегетативного статуса с последующей оценкой качества жизни на основании разработанной нами комплексной методики «Качество жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией».

2. У детей с первичной лабильной артериальной гипертензией целесообразно определять уровень концентрации витамина D в сыворотке крови.

3. Для определения степени риска прогрессирования артериальной гипертензии рекомендовано применение разработанной компьютерной нейросетевой модели прогнозирования, учитывающей наличие у ребенка дефицита/недостаточности 25(OH)D в сыворотке крови, изменения полиморфизма гена AGT:704 T>C, повышенной экскреции валина с мочой, отягощенного семейного анамнеза по артериальной гипертензии, курения подростка.

4. Наличие у ребенка первичной лабильной артериальной гипертензии, сопровождающейся недостаточностью и/или дефицитом кальцидиола в сыворотке крови, является показанием для назначения колекальциферола в дозе 1500 МЕ/1 раз в сутки в течение 3 месяцев с последующим контрольным определением 25(OH)D в сыворотке крови. При сохранении недостаточности и/или дефицита 25(OH)D дозу колекальциферола целесообразно увеличить до 2000 МЕ/1 раз в сутки еще в течение 3 месяцев с последующим контрольным определением 25(OH)D в сыворотке крови.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Внедрение разработанной методики в практику учреждений здравоохранения позволит улучшить качество жизни детей с первичной лабильной АГ путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий. Одним из перспективных направлений в работе по проблеме статуса витамина D является изучение взаимосвязи между недостаточностью или дефицитом витамина D и полиморфизмом гена рецептора витамина D (BsmI, ApaI, TaqI и FokI) у детей с первичной лабильной АГ. Оптимизация лечебной тактики ведения подростков с первичной лабильной АГ является предметом дальнейших исследований.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР,
в которых изложены основные результаты диссертации (статьи):*

1. Аминокислотный состав крови и мочи у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Дубовая, Б. И. Кривущев, **Ю. В. Науменко**, О. О. Федотова // Университетская клиника. – 2020. – № 3 (36). – С. 142–145. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*
2. Дубовая, А. В. Современные подходы к оценке качества жизни детей с артериальной гипертензией / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Университетская клиника. – 2021. – № 1 (38). – С. 95–100. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу.)*

*Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки РФ,
в которых изложены основные результаты диссертации (статьи):*

3. Колесников, А. Н. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы / А. Н. Колесников, А. В. Дубовая, **Ю. В. Удовитченко (Науменко)** // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 43–50. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу.)*
4. Дубовая, А. В. Оценка эффективности колекальциферола при комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии у детей / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Практическая медицина. Кардиология. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 93–97. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*
5. Дубовая, А. В. Опыт и перспективы применения колекальциферола в комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии у детей / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – № 3. – С. 63–67. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*
6. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей / Г. А. Игнатенко, Д. О. Ластков, А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – 65, № 5. – С. 54–57. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*

7. Особенности психоэмоционального статуса и уровня адаптации подростков, проживающих в условиях экокризисного региона / А. В. Дубовая, Н. А. Колесникова, Л. К. Гаврилова, С. А. Минеева, **Ю. В. Науменко** // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – № 4 (83). – С. 34–37. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*

Публикация в нерецензируемом издании РФ (статья):

8. Опыт и перспективы применения колекальциферола в комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии у подростков и лиц молодого возраста / А. В. Дубовая, Г. А. Игнатенко, Д. О. Ластков, Ю. В. Науменко // Сборник трудов по материалам Международного конкурса научно-исследовательских работ. «Инновационные подходы в решении научных проблем», РФ, г. Уфа, 30.04.2020. – С. 350–360. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*

Тезисы:

9. Дубовая, А. В. Качество жизни детей с эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Сборник тезисов медицинского форума «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования», РФ, г. Белгород, 13–14 марта 2019 г., г. Белгород, 2019. – С. 65. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
10. Дубовая, А. В. Оценка содержания витамина D у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать болезнь». Университетская клиника. Приложение. – Донецк, 2019. – С. 156. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
11. Дубовая, А. В. Оценка полиморфизма генов у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Материалы XIV Международного славянского Конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим». Вестник аритмологии – 2020. – С. 177. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*

12. Особенности полиморфизма генов ренин-ангиотензин- альдостероновой системы у взрослых и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / Г. А. Игнатенко, А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко**, Р. А. Джоджуа // Архив клинической и экспериментальной медицины. Материалы II Международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса», 27 мая 2020 г. – Донецк, 2020. – С. 41–42. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
13. Дубовая, А. В. Эффективность применения колекальциферола в комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии у подростков / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Архив клинической и экспериментальной медицины. Материалы II Международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса». – Донецк, 2020. – С. 50–51. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
14. Науменко, Ю. В. Причины снижения качества жизни у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / **Ю. В. Науменко** // Сборник 81-го Международного медицинского Конгресса молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», 22–24 мая 2019 г. – Донецк, 2020. – С. 102. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
15. Науменко, Ю. В. Качество жизни детей с эссенциальной артериальной гипертензией и пути его улучшения / **Ю. В. Науменко** // Сборник по материалам 82-го Международного медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», 21–22 мая 2020 г. – Донецк, 2020. – С. 473–474. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
16. Дубовая, А. В. Опыт применения колекальциферола в комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии у детей / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Сборник тезисов (21-й конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 13-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», VI-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России, 12–13.10.2020). – Российский кардиологический журнал (дополнительный выпуск (октябрь)). – 2020. – № 25. – С. 6. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*

17. Особенности течения артериальной гипертензии у взрослых и детей с генетическим полиморфизмом / Г. А. Игнатенко, А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко**, Р. А. Джоджуа // Сборник тезисов (21-й конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 13-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», VI-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России, 12–13.10.2020). – Российский кардиологический журнал (дополнительный выпуск (октябрь)). – 2020. – № 25. – С. 8. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
18. Дубовая, А. В. Оценка полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения», 29 сентября – 01 октября 2020 г. – Казань, 2020. – С. 238. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
19. Аминокислотный состав крови и мочи у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко**, Б. И. Кривущев, О. О. Федотова // Университетская клиника. Приложение. Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать болезнь», 12–13.11.2020 г. – Донецк, 2020. – С. 154. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*
20. Дубовая, А. В. Изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Дубовая, **Ю. В. Науменко** // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии Сборник научных трудов. – Луганск, 2020. – № 2 (158). – С. 120–124. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования.)*

Выступления по теме диссертации

Основные положения и результаты исследования докладывались и обсуждались на III и IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (2019 г., 2020 г., Донецк), 81-м Международном медицинском Конгрессе молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (2019 г., Донецк), II Международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» (2020 г., Донецк), XX Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы

организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии» (2020 г., Евпатория), 82-м Международном медицинском Конгрессе молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (2020 г., Донецк), XXI конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) 13-ом Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология» VI-й Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России (2020 г., Саранск), VIII Международном конкурсе научных работ PTScience (2020 г., Москва), XI Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2020» (2020 г., Москва), VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2021), Республиканской научно-практической интернет-конференции «Кардиоревматология детского возраста: проблемы, успехи и перспективы» (Донецк, 2021).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДИ	–	доверительный интервал
иАПФ		ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИММЛЖ		индекс массы миокарда левого желудочка
КЖ	–	качество жизни
МКБ	–	Международная классификация болезней
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РААС		ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СМАД		суточное мониторирование артериального давления
ССС	–	сердечно-сосудистая система
САД	–	систолическое артериальное давление
ХМ	–	Холтеровское мониторирование
ЦТЛ	–	цветовой тест Люшера
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭхоКГ		эхокардиография
Se	–	чувствительность
Sp	–	специфичность
p	–	уровень значимости различия
25(OH)D		кальцидиол