

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

На правах рукописи

УДК 616.12-008.331.1-053.2-084-085

Науменко Юлия Владимировна

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

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
Дубовая А. В.

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены в
диссертационный Совет.

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

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ПЕРВИЧНАЯ ЛАБИЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПУТИ ЕГО УЛУЧШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Современные подходы к оценке качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией	12
1.2 Участие витамина D в патогенезе первичной артериальной гипертензии у детей.....	21
1.3 Молекулярно-генетические аспекты первичной артериальной гипертензии у детей.....	30
1.4 Аминокислотный состав крови и мочи у детей с первичной артериальной гипертензией.....	41
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Объект исследования	45
2.2 Методы исследования	49
2.2.1 Лабораторные методы исследования	51
2.2.2 Инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы.....	51
2.2.3 Оценка качества жизни	57
2.2.4 Исследование профиля аминокислот	61
2.2.5 Генетическое исследование полиморфизма генов	65
2.2.6 Статистическая обработка результатов исследования	67
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	70
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА, СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D, АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КРОВИ И МОЧИ, РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН- АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	85

4.1 Показатели психоэмоционального статуса.....	85
4.2 Содержание витамина D у детей с первичной лабильной артериальной гипертензией.....	91
4.3 Аминокислотный состав крови и мочи.....	94
4.4 Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии первичной артериальной гипертензии.....	97
4.5 Основные причины снижения качества жизни у детей с первичной лабильной артериальной гипертензией.....	101
ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ.....	106
ГЛАВА 6 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	112
6.1. Эффективность использования колекальциферола у обследованных пациентов через 3 месяца от начала лечения.....	112
6.2 Эффективность использования колекальциферола у обследованных пациентов через 6 месяцев от начала лечения.....	122
6.3. Качество жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией при включении колекальциферола в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении 2-летнего амбулаторного наблюдения.....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проблема профилактики и прогнозирования течения первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков остается актуальной [48; 49]. АГ наблюдается у 2,4-18% детей и подростков в зависимости от возраста [34; 76]. Распространенность АГ среди детей и подростков продолжает увеличиваться. Существует высокий риск сохранения и прогрессирования у взрослых АГ, дебютировавшей в детстве [8; 34; 68]. 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 [144]. Наиболее важной функцией витамина D является его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3; 88]. Влияние витамина D на подавление ренина происходит из-за прямого воздействия на экспрессию гена CYP24A1. Причиной нарушения белкового обмена при АГ является гипоксия и ацидоз, усиливающиеся при избытке катехоламинов [21; 27]. 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 [72; 22].

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время уделяется большое внимание изучению молекулярно-генетических аспектов АГ, в частности, анализу полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада [32; 157]. Однако большинство подобных исследований проведено во взрослой популяции, когда наступающие выраженные нейрогуморальные изменения затрудняют установление взаимосвязей между полиморфизмом генов и клинической картиной заболевания [15]. Анализ современной литературы показал, что влияние витамина D на уровень АД у детей подросткового возраста изучено недостаточно [6; 165]. 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 [121]. Изменения аминокислотного профиля при сердечно-сосудистых заболеваниях проявляются на ранних стадиях и могут иметь прогностическое значение [36; 27]. 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.

Методы исследования: анкетирование, клинические (жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, объективные данные), психофизиологические (детский опросник невротиков В.В. Седнева, цветовой тест Люшера, качество жизни по собственной методике), лабораторные (клинический анализ крови, биохимические показатели: креатинин, мочевины, глюкоза крови, гликозилированный гемоглобин, мочевая кислота; электролиты крови: калий, натрий, кальций; липидный профиль: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды; гормональная панель: гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, гормоны надпочечников (кортизол, адреналин, норадреналин), кальцитриол (25 (ОН)D) в сыворотке крови; биохимическое селективное скринирующее исследование аминокислотного состава крови и мочи методом тонкослойной хроматографии; генетическое исследование полиморфизма генов РААС с помощью метода полимеразной цепной реакции; инструментальные (холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников, брахицефальных сосудов); статистические (методы вариационной статистики).

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(OH)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, гистидина, 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 ген AGT:704 T>C, CYP11B2:344 C>T, NOS3:786 T>C, GNB3:825 C>T.

5. Разработанная нейросетевая 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 АД 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 побеждает... 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 побеждает... 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 PTScience (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) ГОУ 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 нецензурируемом 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.

ГЛАВА 1

ПЕРВИЧНАЯ ЛАБИЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПУТИ ЕГО УЛУЧШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные подходы к оценке качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией

Среди множества нозологических форм сердечно-сосудистой патологии АГ занимает одно из ключевых мест, являясь фактором риска развития ИБС, цереброваскулярной патологии, хронической почечной недостаточности. АГ – наиболее значимое по своим масштабам (эпидемиологическим, социальным, финансовым) заболевание в мире [25; 26; 161].

Среди научных исследований в разных областях медицины в последние годы большое значение отводится изучению КЖ детей с АГ. По определению ВОЗ, КЖ – это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека [161]. КЖ оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус. При рассмотрении результатов оценки КЖ имеется полная возможность определить влияние заболевания на все аспекты функционирования организма пациента. Методология исследования КЖ позволяет изучить воздействие заболевания и лечения на показатели физического, психологического и социального функционирования больного [1; 43; 149].

КЖ детей подросткового периода имеет свои особенности. В этот критический период жизни на фоне эндогенной физиологической перестройки организма подростку приходится решать массу проблем, что влияет на качество жизни [29; 160]. Появление на фоне психологических проблем новых ощущений, таких как усталость, боли, синкопэ, сердцебиения, воспринимаются как серьезная патология одними, и не воспринимаются всерьез другими. Свойственный

подросткам максимализм и стремление к самоутверждению могут привести к гиперболизации своих ощущений и вербализации негативных эмоций в свободные понятия «боли» и «страха». Эти феномены снижают КЖ, что приводит к закономерной необходимости учета КЖ при оказании помощи подростку в разрешении психологических проблем, связанных с пубертатом [43].

Впервые на важность более широкого изучения влияния болезни на человека указал американский ученый D. Karnofsky еще в 1949г. В своих, ставших классическими, работах D. Karnofsky на примере онкологических больных показал необходимость изучения всего разнообразия последствий болезни, предложив анализировать четыре области:

- 1) самочувствие, активность, аппетит, соматический дискомфорт (боль и т.д.);
- 2) объективное состояние по клиническим и лабораторным признакам;
- 3) способность пациента к работе и активности, выраженная в процентах;
- 4) длительность ремиссии и выживаемость [63].

В 1960 – 1970-х годах в медицинской литературе появились данные о том, что результаты лишь традиционных физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования не могут дать врачу полную картину того, что происходит с пациентом [29; 43; 63]. Отмечалось, что болезнь влияет не только на физическое состояние человека, но и на психологию его поведения, эмоциональные реакции, часто изменяя его место и роль в социальной жизни, а потому эффективная помощь больному невозможна без всестороннего изучения этих проявлений [112].

Впервые термин «качество жизни» был использован в «Annals of Internal Medicine» в 1966г., где J.R. Erkinon опубликовал статью под названием «Медицина и качество жизни», посвященную проблемам трансплантационной медицины. В ней определено КЖ как гармония внутри человека и между человеком и миром, к которой стремятся пациенты, врач и все общество.

Исследование КЖ в педиатрии открывает принципиально новые возможности как для научных исследований, так и для клинической практики [128; 146]. Наиболее существенными являются следующие:

1. Оценка фактического КЖ «условно здоровых» детей – определение нормативных показателей КЖ для различных групп детей. Определение нормативных показателей КЖ позволяет сравнивать КЖ больных и здоровых детей, изучать воздействие заболевания на КЖ ребенка и оценивать эффективность лечения с точки зрения улучшения КЖ больного ребенка. Кроме того, с помощью оценки КЖ у здоровых детей возможно исследование межкультуральных особенностей КЖ детей, относящихся к различным национальным и географическим популяциям [63; 72; 127].

2. Изучение влияния различных заболеваний на КЖ детей. Большое значение в педиатрии имеет оценка КЖ на индивидуальном уровне. Изучение КЖ больного ребенка в момент начала заболевания и в динамике его развития позволяет получить исключительно ценную информацию об индивидуальной реакции ребенка на болезнь [29; 86].

3. КЖ как метод индивидуального мониторинга. Объективная информация о КЖ больного ребенка на разных этапах лечения дает возможность поиска путей повышения эффективности терапии, так как на основании сведений об изменении уровня КЖ больного ребенка в результате того или иного терапевтического воздействия или реабилитационной программы можно судить о влиянии данных программ на КЖ ребенка, осуществлять коррекцию лечения [29; 43].

4. КЖ как критерий оценки эффективности новых методов лечения. При поиске новых методов лечения исследование КЖ больного ребенка является надежным и чувствительным индикатором оценки результатов терапии. При проведении многоцентровых рандомизированных исследований в случае одинаковой клинической эффективности разных терапевтических методов, КЖ может выступать в качестве основного критерия определения метода выбора. В подобной ситуации предпочтение отдается методу лечения, при котором наблюдалось наиболее выраженное улучшение КЖ пациентов [135; 145].

5. КЖ как компонент фармакоэкономических расчетов. Фармакоэкономические расчеты позволяют обосновать экономическую целесообразность применения новых препаратов или схем лечения. КЖ является одним из важных критериев, которые используют при проведении фармакоэкономических расчетов.

Для исследования КЖ у детей используются общие опросники, предназначенные для оценки КЖ как «условно здоровых» детей, так и детей с различными заболеваниями [29; 43; 63], а также специальные опросники, используемые в узких клинических группах больных детей [86].

Общие опросники используют для формирования базовой информации о популяционных нормативных показателях КЖ здоровых детей и поиска закономерностей изменения КЖ при развитии заболеваний, возникновении пограничных состояний здоровья и благополучия детей, мониторинга КЖ при индивидуальном наблюдении и массовых популяционных и клинических исследованиях (Child Health Questionnaire – CHQ, KYNDL, TACQOL, Pediatrics Quality of Life – PedsQL, Child health and Illness Profile) [1; 154].

Для оценки здоровья и КЖ детей с сердечно-сосудистой патологией используется такой общий опросник, как тест дифференцированной самооценки функционального состояния. Он построен на принципе семантического дифференциала Осгуда и представляет собой набор противоположных характеристик какого-либо состояния. Динамическое заполнение опросника дает ценную информацию об изменении психоэмоционального статуса за период наблюдения. Опросник может быть использован для оценки КЖ у детей с 7 лет.

В настоящее время среди самых распространенных опросников, обладающих высокими психометрическими качествами и удовлетворяющих международным требованиям к инструментам оценки КЖ детей, можно отнести следующие (Таблица 1.1)

Опросник PedsQL-4.0 разработан и используется в исследованиях в течение последних 15 лет [154].

Таблица 1.1 – Основные характеристики наиболее распространенных опросников оценки КЖ детей

Методика	Изучаемые аспекты КЖ	Способы и время заполнения
PedsQL 4.0	Физическое, эмоциональное, социальное и школьное функционирование.	Вариант PedsQL для детей 2-4 лет предназначен для заполнения исключительно родителями, варианты для остальных возрастных групп разработаны для родителей и детей, 20 мин.
CHQ	14 концептуальных положений, в том числе: «физическое функционирование», «физическая боль или дискомфорт», «социальные ограничения из-за физических проблем», «социальные ограничения из-за эмоциональных проблем» и др.	Вариант Parent Form-50 – для заполнения родителями, Children Form-87 – для детей старше 10 лет, 30 мин.
KYNDL	4 шкалы: психологическое здоровье, социальные взаимоотношения, физическое функционирование, ежедневная жизнедеятельность.	Заполняется детьми, но некоторую информацию предоставляют родители, 30 мин.

Опросник состоит из 23 вопросов, объединенных в шкалы по принципу четырех основных компонентов благополучия ребенка: физическое функционирование (8 вопросов), эмоциональное функционирование (5 вопросов),

социальное функционирование (5 вопросов) и функционирование в школе (5 вопросов). Общее количество баллов рассчитывается в итоге по 100-балльной шкале; чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ ребенка.

СНQ был разработан в середине 90-х годов для оценки и сравнения состояния детского здоровья в популяции здоровых детей и в группах детей с различными заболеваниями, а также для оценки пользы альтернативных методов лечения [1]. Опросник является общим, многокомпонентным инструментом оценки КЖ ребенка, может использоваться у детей от 5 до 18 лет. Общее количество баллов рассчитывается по 100-балльной шкале; чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ.

KYN DL представляет собой общий опросник для оценки КЖ у детей от 8 до 16 лет. Он включает 40 вопросов, по 9-11 в каждом разделе. Ответы оцениваются по 5-балльной шкале и затем суммируются. С помощью KYN DL исследовалось КЖ у хронически больных детей, изучалась взаимосвязь между психо-социальными факторами и КЖ больных, осуществлялось сравнение суммарной оценки КЖ в баллах с ответами на, так называемые, «открытые» вопросы (предоставляющие возможность ребенку дать свои комментарии по отдельным темам).

Оценивая КЖ при общей и кардиальной патологии, можно использовать опросник EuroQol, разработанный группой европейских исследователей [112; 113], который состоит из 2 частей. Первая часть включает 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент разделен на три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы. Результаты ответов исследуемых могут быть представлены как в виде профиля «состояния здоровья» EQ5Qprofile, так и удобного в расчетах количественного показателя «индекса здоровья» EQ5Qutility.

Вторая часть опросника представляет собой визуально аналоговую шкалу, так называемый «термометр здоровья». Это 20-ти сантиметровая вертикальная градуированная линейка, на которой 0 означает самое плохое, а 100 самое хорошее состояние здоровья. Обследуемый делает отметку на «термометре» в том месте,

которое отражает состояние его здоровья в момент заполнения. Эта часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья и может быть использована у детей с 6-ти летнего возраста.

Д.И. Садыкова, И.Я. Лутфуллин [72] изложили основные результаты оценки КЖ подростков в возрасте от 14 до 17 лет с эссенциальной АГ с использованием опросника MOS SF-36 Health Status Survey. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты исследования свидетельствуют о значительном снижении показателей как психического, так и физического здоровья подростков. Установлено, что уровень АД – не единственный фактор, определяющий снижение КЖ подростка с эссенциальной АГ. Снижение КЖ в наибольшей степени было характерно для подростков с лабильной АГ отмечалось по всем 8 шкалам опросника. У подростков со стабильной АГ достоверное снижение уровня качества жизни отмечено только по 6 из 8 изученных шкал. Физическая активность подростков как со стабильной, так и с лабильной АГ была ограничена в одинаковой степени, однако психоэмоциональное состояние чаще страдало у подростков с лабильной АГ. По мнению авторов, выявленные различия свидетельствуют о разной степени вовлеченности психосоматических механизмов в развитие АГ и необходимости индивидуального подхода к ведению данного контингента подростков.

О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина [29] исследовали показатели КЖ у 62 детей с ожирением и АГ и 49 здоровых детей в возрасте от 10 до 17 лет по международному валидизированному опроснику Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0). КЖ детей основной группы было достоверно ниже по всем изучаемым параметрам, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), при этом вероятность его снижения была в 7,5 раз выше по сравнению со здоровыми сверстниками. Наибольшее влияние ожирения и АГ на снижение КЖ было

определено для шкалы физического функционирования и функционирования в школе. Установлена связь КЖ детей основной группы с индексом массы тела, выраженностью обменных нарушений (инсулинорезистентностью, дислипидемией) и воспитанием в неполной семье. Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии ожирения и АГ на снижение КЖ детей.

Д.И. Садыкова [73] представила основные результаты клинического исследования КЖ и психосоциального функционирования подростков с эссенциальной АГ. Установлены особенности психологического портрета личности подростков с различными вариантами АГ. У лиц с феноменом «гипертонии на белый халат» выявлены минимальные изменения личности в виде склонности к невротизации. Для пациентов со стабильной формой АГ характерна повышенная тревожность с тенденцией к истерическим реакциям. Психологический портрет подростка с лабильным течением заболевания характеризуется максимальной невротизацией личности с выраженной психологической дезадаптацией. Установлено, что АГ у подростков ассоциируется со снижением КЖ, включающего характеристики как физического, так и психического здоровья. При этом при стабильной АГ выражены нарушения показателей физического здоровья, а при лабильной АГ – психического компонента. Выявлено, что для подростков со стабильной АГ характерно выраженное снижение нейрокогнитивного функционирования.

В.И. Макарова [83] для изучения КЖ детей использовали российскую версию опросника PF-50 Child Health Questionnaire, которая утверждена Межнародным центром по изучению КЖ и рекомендована к применению в научных исследованиях для оценки КЖ детей. Выявлено, что состояние здоровья детей подросткового возраста с АГ достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми. Более низкий уровень характерен для лабильной АГ. Физическое функционирование у детей с АГ достоверно ниже, чем у здоровых детей; максимальное снижение выявлено при АГ второй степени. Показатели психоэмоционального и социального функционирования при АГ достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми по всем параметрам, кроме самооценки и

эмоционального статуса. Наличие АГ у подростка существенно влияет на внутрисемейные отношения: в семье достоверно нарушается психологический климат и снижается семейная активность.

Израильскими учеными проведена оценка КЖ, частоты сниженного настроения и самооценки подростков с заболеваниями сердца с помощью общего опросника [110]. Пациенты с тяжелыми заболеваниями имели более низкие показатели КЖ и самооценки и более частые эпизоды сниженного настроения, чем их сверстники со среднетяжелыми и легкими заболеваниями сердца, что свидетельствует о необходимости выявления и коррекции психологических нарушений.

Sritipsukho P., Poomsitong J. [151] провели сравнение уровня КЖ детей 2–18 лет, обратившихся в университетский госпиталь с различными заболеваниями, с использованием опросника PedsQL [151; 154]. Установлено, что наиболее высокий уровень КЖ отмечался у пациентов с аллергическим ринитом ($77,6 \pm 12,1$). Средний уровень КЖ имели респонденты с такими заболеваниями, как бронхиальная астма ($73,8 \pm 14,7$), хроническая болезнь почек ($73,5 \pm 18,9$), лейкемия и лимфома ($64,5 \pm 14,0$), врожденные пороки сердца ($76,2 \pm 19,6$). Самый низкий уровень КЖ отмечался у больных детским церебральным параличом ($27,1 \pm 16,7$).

КЖ пациентов от 0 до 20 лет с кардиологической патологией было изучено в New York University Children's Heart Health Survey. Исследование продемонстрировало снижение КЖ по всем шкалам у больных детей по сравнению со здоровыми, особенно по уровню психологического функционирования [147].

В Австралии также было проведено изучение факторов, влияющих на КЖ подростков с заболеваниями сердца. У респондентов 12–20 лет, среди которых у 98% отмечалась ХСН I класса по NYHA, параметры КЖ по специфическому кардиологическому модулю PedsQL имели положительную корреляцию с низким уровнем тревожности и депрессии, хорошими знаниями о своем заболевании и состоянии, чувством оптимизма, адекватной социальной поддержкой [113].

Таким образом, для оценки КЖ в мировой медицине используются общие и специальные опросники. Для оценки КЖ детей с общей и кардиальной патологией возможно использовать опросники PedsQL-4.0, CHQ, KYNDL, САН и EuroQoI, являющиеся общими. Для оценки КЖ детей с артериальной гипертензией применяется опросник MOS SF-36 Health Status Survey. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Существует потребность в разработке специальных опросников для оценки КЖ детей и подростков с первичной АГ.

1.2 Участие витамина D в патогенезе первичной артериальной гипертензии у детей

Согласно данным ВОЗ, более 1 миллиарда людей в мире страдает дефицитом витамина D [144; 161].

Начало изучению патогенеза дефицита витамина D в развитии АГ было положено 30 лет назад [19]. В литературе в последние годы широко дискутируется роль витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), – в частности, АГ, – после обнаружения наличия Vitamin D Receptor (VDR-рецепторов) в кардиомиоцитах и эндотелиях сосудистой стенки [10; 143]. У детей с АГ уровень 25(OH) D и его VDR- рецептор были ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, дефицит 25(OH)D был обратно связан со степенью АГ [11, 20, 88, 122].

Витамин D₃ неактивен и ему необходимы две отдельные реакции гидроксилирования, чтобы стать биологически активным [100; 137]. Первая фаза протекает в печени, где холекальциферол под воздействием 25-гидроксилазы превращается в кальцидиол – 25(OH)D₃. Вторая фаза осуществляется в почках, где посредством деятельности 1-α гидроксилазы синтезируется биологически активная форма витамина D₃ – кальцитриол – 1,25(OH)₂D₃. Кальцитриол связывается с

соответствующими рецепторами, формирует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноида X и прикрепляется к реактивным элементам витамина D на ДНК, регулируя транскрипцию гена и синтез белка [100, 106].

VDR обнаруживаются во многих внутренних органах. Так, в сердечно-сосудистой системе они определяются на гладких мышцах сосудов [10; 143], эндотелии [10] и кардиомиоцитах [143]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что *in vitro* активная форма витамина D оказывает влияние на деятельность кардиомиоцита и клеток гладких мышц сосудов, а также пролиферацию [115], играет роль при всасывании кальция в клетки гладких мышц сосудов, ингибирует выделение цитокина из лимфоцитов [134] и влияет на воспаление и метаболизм липидов [134; 138].

С середины XX века дефицит витамина D (D-дефицит) приобрел не только медицинское, но и медико-социальное значение. Причинами D-дефицита являются демографические изменения – старение населения, рост гериатрической патологии, несбалансированное питание, низкий уровень физической активности, недостаточное пребывание на солнце, уменьшение инсоляции. Витамин D – собирательное понятие, объединяющее группу жирорастворимых веществ. Только его дважды гидроксильная форма – продукт эндогенного превращения витамина D₃ (холекальциферола) обладает гормональной активностью. Витамин D₃ имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка). Все остальные продукты питания практически лишены витамина D. В связи с этим в ряде стран его специально добавляют в некоторые продукты, например, в молоко, фруктовые соки, маргарин. Напротив, витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм только с растительными продуктами питания (хлеб, молоко), причем весьма в небольших количествах.

Эндогенное образование витамина D₃ – достаточно сложный процесс, имеющий несколько стадий:

- биосинтез скволена и холестерина;

- превращение холестерина в провитамин D₃: 7-дегидрохолестерин;
- образование провитамина D₃ в ходе неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света фотохимической реакции;
- термическая трансформация провитамина D₃ в витамин D₃.

Затем эндогенный витамин D₃ и его метаболиты из кожи и/или поступивший с пищей витамин D₃ с помощью транспортного D-связывающего белка поступает на последующие этапы в печень, почки, где происходит синтез гормона кальцитриола [58; 123]. При достаточной и регулярной инсоляции потребность человека в витамине D полностью обеспечивается фотохимическим синтезом в коже. Вот почему витамин D₃ называют «солнечным витамином». Именно фотохимические стадии являются определяющими в деятельности D-гормональной системы. Пищевой источник витамина D выполняет лишь компенсирующую роль в случаях дефицита эндогенного витамина [58; 123]. Фотохимический процесс синтеза витамина D₃ происходит только под воздействием на кожу световой и тепловой энергии с определенными характеристиками. Исходным субстратом реакции синтеза витамина D₃ является провитамин D₃ > 80% продукции витамина D₃ в коже происходит в эпидермисе, а остальное количество – в дерме. Оптимальным излучением для синтеза провитамина D₃ являются лучи с длиной волны 290-300 нм (средняя часть УФ-лучей типа В).

В 70-х годах XX века раскрытие механизмов метаболизма витамина D в организме и получение активных метаболитов и их аналогов привлекло внимание к их изучению и применению в клинической практике. Как холе-, так и эргокальциферол гормональнонеактивны, но поступая в печень, они метаболизируются до 25(OH)D₃ (кальцидиола), а далее в почках под воздействием паратгормона превращаются в кальцитриол [58; 137]. Кальцитриол – самый активный метаболит витамина D, приравниваемый по функциям и силе своего действия к гормонам, синтезируется из кальцидиола (25-гидроксивитамин D), который гидроксيليруется в почках. Гормональная активность кальцитриола в 10-100 раз выше, чем у кальцидиола. Именно этот гормон усиливает всасывание

кальция (Ca) в кишечнике, а если этого недостаточно, то способствует поступлению Ca в кровь из костей, обеспечивая тем самым поддержание постоянной концентрации этого элемента в плазме крови. ССЗ остаются в настоящее время наиболее распространенным видом патологии человека и одной из основных причин смерти в индустриальных странах мира [78]. Патогенез ССЗ, согласно некоторым исследованиям, в определенной мере связан с дефицитом витамина D [11, 20; 78]. Прежде всего, это касается АГ, связь которой с низкой инсоляцией и пониженным уровнем витамина D в сыворотке крови была отмечена еще в 90-е годы XX века.

Известные к настоящему времени основные механизмы влияния витамина D на функционирование сердечно-сосудистой системы представлены на Рисунке 1.1

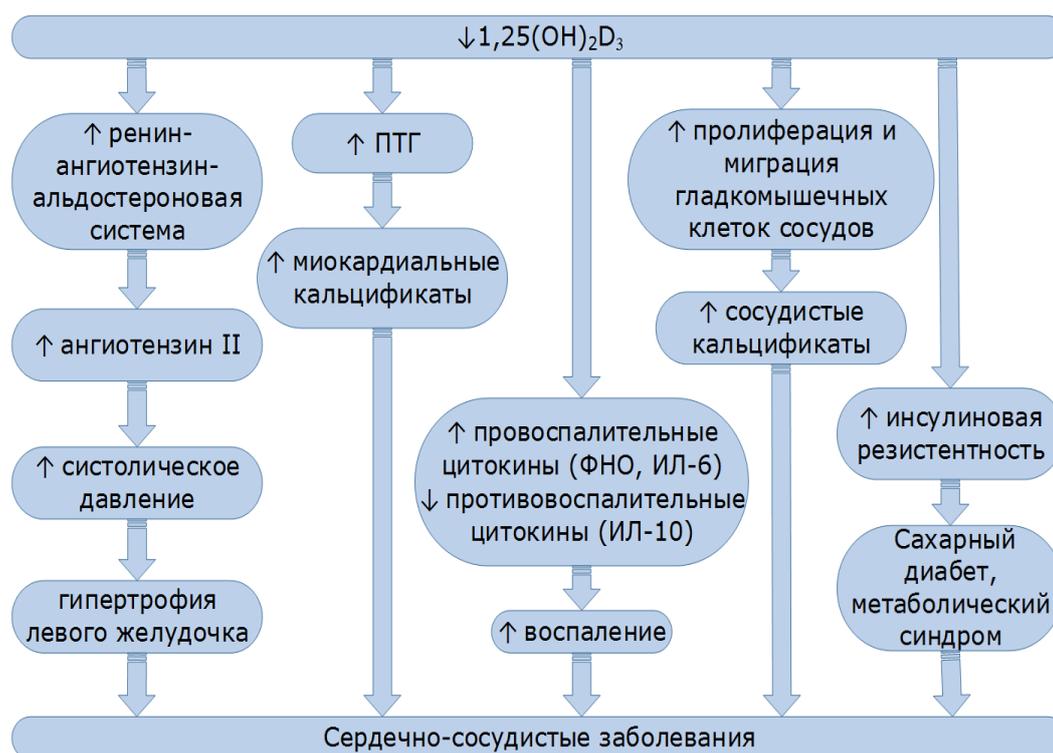


Рисунок 1.1 – Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D (В.В. Поворознюк и соавт., 2015)

Как представлено на Рисунке 1.1, наиболее важной функцией витамина D является его роль в регуляции РААС, которая обеспечивает контроль АД, электролитного и водного баланса. Первым важным компонентом этой системы

является ренин – протеолитический фермент, который вырабатывается юктагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Ген ренина в промоторной области имеет витамин-D-чувствительный элемент, посредством которого витамин D оказывает непосредственное регулирующее воздействие на его транскрипцию и производство ренина [23]. Ренин действует на ангиотензиноген и способствует образованию ангиотензина I, который в свою очередь под воздействием ферментативных процессов превращается в активный гормон ангиотензин II. Именно ангиотензин II через соответствующие рецепторы реализует свои свойства как вазоконстриктор. Он является мощным прессорным фактором, сужая артериолы и увеличивая общее периферическое сопротивление. Вазоконстрикция, которая развивается во всех тканях, включая почки, сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечника, который является наиболее важным регулятором K^+ и Na^+ баланса, посредством чего играет важную роль в контроле объёма жидкости [23].

На сегодняшний день доказано, что витамин D может оказывать влияние на АД с помощью нескольких механизмов. Наиболее изучена его способность воздействовать на СРА. Так, в экспериментальном исследовании Y. C. Li et al. [125] у мышей с заблокированными VDR наблюдалась избыточная активность ренина плазмы и повышение АД, которые стабилизировались при ингибировании ангиотензин-превращающего фермента. Авторы доказали, что влияние витамина D на подавление ренина происходит из-за прямого воздействия на экспрессию гена CYP24A1. Также могут иметь значение изменения во внутриклеточной концентрации кальция, но точная роль кальция и натрия в регулировании СРА посредством витамина D не установлена.

В эксперименте на мышах, генетически лишенных VDR, наблюдалась повышенная продукция ренина и ангиотензина II (АТ II), развитие АГ, гипертрофия левого желудочка сердца, полидипсия. Введение антагониста рецепторов АТ II или ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)

предупреждало или нивелировало вышеуказанные нарушения [16]. Позже было установлено, что активация VDR способствует уменьшению ГЛЖ и препятствует активации некоторых компонентов РААС. Интересен тот факт, что подавление секреции ренина витамином D через активацию его рецепторов происходит независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого обмена. В культуре клеток *in vitro* введение активного метаболита – кальцийтриола подавляло транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные рецепторы к витамину D, что указывает на способность D-дефицита увеличивать риск развития АГ [64]. Витамин D принадлежит к группе секостероидных молекул. Наиболее исследованные формы витамина D у человека – витамин D₂ (эргокальциферол), получаемый из пищи, и витамин D₃ (холекальциферол). Витамин D депонируется в жировой ткани и попадает в циркуляцию совместно с витамин D-связывающим белком [64].

Сывороточное содержание 25(OH)D₃ – основная циркулирующая форма витамина D, отражающая как кожный синтез, так и усвоение с продуктами питания [29].

В Таблице 1.2 представлены ключевые моменты для оценки содержания кальцидиола в организме [41]. В то же время, по данным M.F. Holick et al. [118-120], концентрация 25(OH)D₃ в плазме более 50 нмоль/л рассматривается как оптимальная, уровень менее 25 нмоль/л указывает на тяжелый дефицит [118-120].

Согласно исследованиям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018) [46], уровень с возможным проявлением токсичности — концентрация 25(OH)D₃ более 100 нмоль/л, абсолютно токсичный уровень — концентрация 25(OH)D₃ более 200 нг/мл (> 500 нмоль/л).

Американский Институт Медицины предлагает максимальную суточную дозу витамина D для младенцев от 0 до 6 месяцев – 1000 МЕ; для детей от 7 до 12 месяцев – 1500 МЕ; от 1 до 3 лет – 2500 МЕ; от 4 до 8 лет – 3000 МЕ; для подростков от 9 до 18 лет и взрослых – 4000 МЕ.

Таблица 1.2 – Критерии обеспеченности витамином D – уровень 25(OH)D в сыворотке крови

Сывороточное содержание (OH)D (нг/мл)	Обеспеченность организма человека витамином D
< 10	Выраженный дефицит
11-20	Дефицит
21-29	Недостаточное содержание
30-100	Физиологическое содержание

*– 1 нг/мл=2,5 нмоль/л

По данным исследования Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018) [46], детям в возрасте от 1 до 6 месяцев вне зависимости от вида вскармливания, сезона года с целью профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут (не требует пересчета у детей на смешанном и искусственном вскармливании) [5; 46]. Детям в возрасте от 6 до 12 месяцев вне зависимости от вида вскармливания, сезона года с целью профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут (не требует пересчета у детей на смешанном и искусственном вскармливании). Детям в возрасте от 1 года до 3 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе 1500 МЕ/сут. Детям в возрасте от 3 до 18 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут, в ряде случаев детям от 11-18 лет (рост – «пубертатный спурт» – скачкообразное увеличение роста, наблюдающееся у мальчиков в среднем в 13-15 лет, а у девочек – в 11-13 лет. В течение этого времени абсолютная скорость роста непостоянна и постепенно снижается: у мальчиков - от 12 до 7 см / год, у девочек - от 11 до 6 см / год [46; 155].

В осуществлении ростового спурта задействованы многие факторы, и в первую очередь половые гормоны и гормон роста – соматотропный гормон,

оказывающий свое воздействие посредством соматомединов - пептидов, синтезирующихся в печени. Помимо этих гормонов, существенное значение в данном периоде имеет универсальный анаболический гормон инсулин и гормоны щитовидной железы - тироксин и трийодтиронин. Инсулин регулирует белковый и жировой обмен, а тироксин и трийодтиронин влияют на рост и дифференцировку тканей, повышение интенсивности основного обмена и теплопродукции. Созревание репродуктивной функции завершается к 18-20 годам. Для пубертатного периода характерными считаются: усиление подкорковых влияний и ослабление деятельности коры головного мозга, нарушение вегетативной сферы, повышенная эмоциональность, особенно у девочек) – по 1000-2000 МЕ/сут в зависимости от массы тела.

В исследовании L. M. Resnick et al. [144] получена обратная корреляционная зависимость между уровнем витамина D и активностью ренина плазмы. Результаты многочисленных перекрестных исследований показали, что сниженные уровни витамина D связаны с повышением АД или усугублением уже имеющейся артериальной гипертензии. Так, результаты масштабного перекрестного национального исследования в США (Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) свидетельствовали о том, что средние показатели АД были обратно пропорциональны уровню 25(OH)D₃ сыворотки крови, не зависимо от возраста, пола, расы/этнической принадлежности и физической активности [41]. Комбинированные данные из исследований NHANES III и NHANES 2001-2006г.г., в которых участвовали 27 153 взрослых, показали, что снижение содержания витамина D сопровождалось повышением частоты сердечных сокращений и уровня систолического АД [41].

По данным крупномасштабного исследования NHANES (2001–2004 гг.), в когорте из 4666 подростков в возрасте 12–19 лет уровень витамина D в крови был ниже у детей с высоким систолическим артериальным давлением, низким уровнем липопротеинов высокой плотности и метаболическим синдромом [142]. УФ-излучение спектра В, стимулирующее синтез витамина D в коже, способствует снижению уровня как систолического, так и диастолического давления у пациентов

с артериальной гипертензией в сочетании с повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови [142]. В многочисленных клинических исследованиях низкая обеспеченность витамином D была ассоциирована с нарушенным липидным профилем. Например, испанское исследование с участием 149 детей в возрасте 8–13 лет показало, что более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови соответствовали более высоким уровням триглицеридов ($r = -0,857$; $p = 0,01$), причем эффект оставался статистически достоверным после поправок на возраст, пол, индекс массы тела и физическую активность [142]. Обследование здоровых добровольцев показало, что уровень витамина D выше 40 нг/мл оказывал положительное влияние на соотношение уровней холестерина и липопротеинов высокой плотности [142].

Низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ассоциируется с гипертрофией желудочков, эндотелиальной дисфункцией, повышенной жесткостью артерий и активацией ренин-ангиотензиновой системы [100]. Витамин D способствует снижению активности транскрипции ренина — основного медиатора РААС регуляции АД [106; 136]. 1,25(OH)₂D подавляет экспрессию генов ренина, а в случае мутации гена VDR происходят повышенное производство ренина, гипертрофия сердца и повышение АД. Установлена достоверная отрицательная связь между уровнем циркулирующего 1,25(OH)₂D и активностью ренина плазмы у пациентов с гипертонической болезнью [100; 136]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что прием витамина D достоверно способствует снижению систолического АД на 2–6 мм рт. ст. [136].

С.С.К Зейд, Л.В. Яковлева [20] в исследовании оценивали статус витамина D по уровню метаболита 25(OH)D в периферической крови детей подросткового возраста с первичной АГ. Обследовано 87 подростков в возрасте 12-17 лет с различной степенью тяжести АГ. В результате проведенного исследования получены данные о разной степени обеспеченности витамином D детей подросткового возраста с АГ. Недостаточность ($17,0 \pm 4,89$) нг/мл витамина D наблюдался у 84 %, дефицит ($8,03 \pm 1,24$) нг/мл – у 11,5 % обследованных. Степень выраженности недостаточности витамина D у подростков с АГ и метаболическим

синдромом больше, чем у детей с АГ и без метаболического синдрома. Содержание витамина D также зависит от возраста, чем моложе подросток, тем более выражена недостаточность витамина D: у 14-летних детей уровень 25(ОН) D составил $14,7 \pm 4,46$ нг/мл, у 17-летних – $18,1 \pm 6,23$ нг/мл. Наиболее низкий уровень 25(ОН)D выявлен в феврале – $11,3 \pm 4,08$ нг/мл. Наибольшее содержание активного метаболита витамина D выявлено в июле – $27,6 \pm 5,56$ нг/мл.

Исследование Pilz S. и соавт. [159], проведенное в 2009 году в США среди подростков 12-19 лет, выявило, что низкий уровень витамина D связан с АГ, независимо от ожирения.

В заключение следует отметить, что 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 анализов поперечных исследований, они только подчеркивают взаимосвязь уровня витамина D и АД, но не доказывают их обратной связи. Чтобы оценить влияние витамина D и его долгосрочный эффект на кровяное давление у детей, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования

1.3 Молекулярно-генетические аспекты первичной артериальной гипертензии у детей

Первая информация о роли генетических факторов в развитии АГ появилась к 30-м годам XX века [10; 15]. Известно, что мультифакториальная природа первичной АГ обусловлена полиморфизмом генов адренергической, брадикининовой и РААС [10; 15, 18]. Эти заключения основаны на многочисленных исследованиях по изучению ассоциации АГ с полиморфизмом соответствующих генов [156-158]. Участие полиморфных вариантов генов, ассоциированных с АГ в патогенезе нарушения регуляции уровня АД, дали

основание определять такие гены, как гены-кандидаты АГ [28]. В настоящее время их насчитывается более 80 [158].

Наряду с господствующей с 50-х годов нейрогенной теорией, широкое признание получили мембранная, нейрогуморальная, ренальная и ряд других концепций патогенетических механизмов формирования первичной АГ. Вместе с тем, несмотря на утверждение о мультипатогенности и полиэтиологичности заболевания, многие ученые признают ведущую роль генетической составляющей [18]. В настоящее время придается большое значение изучению молекулярно-генетических аспектов АГ, в частности анализу полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада [44]. Однако большинство подобных исследований проведено во взрослой популяции, когда наступающие выраженные нейрогуморальные изменения затрудняют установление взаимосвязей между полиморфизмом генов и клинической картиной [62].

На сегодняшний день полиморфизм генов определяют как наличие двух и более альтернативных вариантов гена, которые встречаются в популяции с частотой от 1% до 5% [28; 32; 44; 64; 82]. В большинстве случаев в геноме человека полиморфизм обусловлен однонуклеотидными заменами – SNP [156; 157]. Наибольшую роль в развитии первичной АГ играют следующие полиморфизмы генов: ренина (REN), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), рецепторов ангиотензина I (AGTR1), рецепторов ангиотензина II (AGTR2), β -адренорецепторов (ADRB), NO-синтазы (NOS), альфа-аддуктина (ADD), альдостерон-синтазы (CYP11B2), гуанин-связывающего белка (GNB3) [84; 156, 157]. В целом наиболее значимые мутационные гены, ответственные за возникновение первичной АГ, являются гены, участвующие в образовании прессорного (почечная и тканевая РААС) и депрессорного (NO-синтаза) эффектов [32; 82; 157].

Ангиотензиноген – это белок, синтезируемый печенью, из которого под влиянием ренина образуется ангиотензин I и далее ангиотензин II. Различные варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензиногена II. Известно более трех десятков полиморфных

вариантов гена AGT. Ген ангиотензиногена локализован в первой хромосоме (локус 1q42 – 43) [75; 76]. В 1992 году X. Jeunemaitre и соавторы доказали взаимосвязь полиморфизма гена AGT с АГ среди европейцев и американцев. Частота встречаемости в европейских популяциях генотипа T174M – 10-15%, генотипа M235T – 15-20% [157].

Синтезирование ренина происходит в юкстагломерулярном аппарате почек, а также в проксимальных почечных канальцах. Под влиянием активации β_1 - и β_2 -адренорецепторов на мембранах клеток юкстагломерулярного аппарата, снижения давления в афферентных артериолах почечных клубочков, уменьшения содержания ионов хлора и натрия высвобождается ренин [61]. Ренин представляет собой один из основных регуляторов АД, катализируя превращение ангиотензиногена в ангиотензин. Ген ренина (REN) находится на длинном плече 1-й хромосомы, в локусе 1q32 и содержит 9 экзонов. В гене REN имеется ряд полиморфизмов, которые ассоциируются с повышением АД и влиянием на развитие стабильной формы АГ [82; 84].

Ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ) – это фермент, участвующий в отщеплении двух концевых аминокислот от ангиотензина I с образованием ангиотензина II [176]. Ген АСЕ локализован на хромосоме 17q23. Его полиморфизм типа вставка/отсутствие вставки (insertion/ deletion – I/D) фрагмента из 287 пар нуклеотидов в 16 интроне. Установлено, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена АСЕ определяет плазменный уровень ангиотензинпревращающего фермента [38; 75; 76; 156]. Среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми людьми преобладает генотип ID. При наличии сопутствующей ГЛЖ преобладал генотип DD. Результаты проведенного мета-анализа наглядно продемонстрировали наличие высокого риска развития гипертрофии левого желудочка у носителей генотипа DD, но также было показано, что антигипертензивная терапия нарушает эту взаимосвязь. Также у носителей генотипа DD отмечен более высокий уровень альдостерона в плазме крови и большее значение по сравнению с носителями генотипа ID в развитии АГ у лиц молодого возраста [38; 157].

Рецептор 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1). На сегодняшний день имеются данные о двух подтипах рецепторов: AT1a и AT1b [189, 203, 213, 214]. AT1a синтезируется практически во всех тканях, AT1b – только в плаценте, легких и печени. Ангиотензин II является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, а также увеличивает пролиферацию таких факторов, как тромбоцит-зависимый фактор роста и основной фактор роста фибробластов. Ген рецептора 1 типа к ангиотензину II картирован в 3 хромосоме в области 3q23 – 25. Последствия полиморфизма гена могут приводить к изменению регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки. Известно более двух десятков полиморфных вариантов гена AGTR1 [38; 157]. Один из наиболее изученных полиморфизмов представляет собой замену аденина на цитозин в позиции 1166 (1166 A>C). Частота встречаемости такого варианта в европейской популяции – 30-40%. Частота C-аллеля A1166 полиморфизма достоверно выше в группах больных АГ и здоровых людей, состоящих в родстве с пациентами, имеющими артериальную гипертензию.

Рецепторы 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2) представлены практически во всех тканях и в особенности в сосудистом эндотелии. Преобладающими эффектами стимуляции рецепторов 2 типа к ангиотензину II являются вазодилатация, повышение натрийуреза, а также усиление апоптоза который сдерживает пролиферативные эффекты стимуляции рецепторов 1 типа к ангиотензину II. Таким образом, можно утверждать, что через рецепторы AGTR2 реализуются депрессорные и антипролиферативные эффекты ангиотензина. Ген AGTR2 расположен на X-хромосоме в локусе Xq22 – 23 и содержит 3 экзона [82; 84]. Описано 5 полиморфизмов гена AGTR2. В числе наиболее изученных стоит полиморфизм 3123>A, сцепленный с вариантом 1675G>A в интроне 1, влияющим на начало транскрипции. В различных исследованиях показана ассоциация 3123 варианта с АГ у взрослых женщин и у мальчиков, страдающих АГ [128].

Альдостеронсинтетаза участвует в образовании альдостерона из дезоксикортикостерона. Альдостерон являясь минералокортикоидным гормоном

играет важную роль в регуляции гомеостаза калия и натрия, а также регулирует объем внеклеточной жидкости [156]. Секреция альдостерона стимулируется снижением концентрации ионов натрия в крови и активацией РААС. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что в итоге приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и объема циркулирующей крови, также повышению АД. По данным литературы известно, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и также оказывает системное действие [3; 10; 15]. Под влиянием альдостерона повышается количество AGTR1 в ССС и потенцируются эффекты РААС. Под влиянием активации рецепторов к ангиотензину II и альдостерону развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз [18]. Ген CYP11B2 картирован в области q21-8 хромосомы и состоит из 9 экзонов и восьми интронов. На сегодняшний день наиболее полно исследован полиморфизм 5-го участка данного гена, проявляющийся заменой цитозина на тимин в 344 положении нуклеотидной последовательности [157]. Нуклеотидный полиморфизм, согласно последним данным, воздействует на уровень альдостерон-ренинового соотношения: -344Т аллель гена CYP11B2 ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активностью в плазме. По данным исследования, проводившегося с целью выявления взаимосвязи между полиморфизмом гена CYP11B2 с АГ и поражением органов мишеней, обнаружена ассоциация носительства аллеля С CYP11B2 с массой миокарда левого желудочка, объемом полости левого желудочка у здоровых лиц [100].

По данным литературы G-протеины связывают и гидролизуют гуанозинтрифосфат и функционируют в роли вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах [3; 32; 38; 61]. G-белки экспрессируются во всех клетках и кодируются геном GNB3, осуществляя передачу сигналов внутрь клеток, контролируя сосудистый тонус и клеточную пролиферацию. Нарушение активности GNB3 может повлечь за собой нарушение передачи внутриклеточных сигналов и привести к усилению сосудистого тонуса, повышению АД, гипертрофии левого желудочка и другим патологическим процессам [61; 62; 64].

Многими работами подтверждена связь полиморфного маркера С825Т гена GNB3 с развитием ожирения [3; 42; 100, 156]. Наличие генотипа Т/Т полиморфного маркера С825Т гена ассоциировалось с ранним началом АГ [3; 42, 79]. Гомозиготы по Т-аллелю (генотип Т/Т) более предрасположены к повышению массы тела, чем носители аллеля С. Несмотря на многочисленные исследования, следует иметь в виду, что в разных популяциях вклад генов в развитие одного и того же заболевания может существенно различаться [75 - 76].

Оксид азота (NO) образуется из L-аргинина при помощи ферментов NO-синтетаз путем окисления терминального атома азота гуанидина [28]. Среди генов, кодирующих оксид азота, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является ген NOS3, который картируется на хромосоме 7q36. NOS3 принимает участие в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса и АД [32; 61; 147]. Исследователями интенсивно изучается взаимосвязь между полиморфизмом гена NOS3 с развитием артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [100]. Мутация Т786С гена NOS3 приводит к значительному угнетению гена, что приводит к снижению синтеза эндотелиального NO. По данным ряда исследователей, полиморфизм С786Т ассоциирован с коронареспазмом и повреждением миокарда у японцев, украинцев, повышенным риском эссенциальной гипертензии у европейцев и сердечной недостаточностью у афроамериканцев [32; 38; 44; 61].

Полиморфизм гена α -аддуктина (ADD1) приводит к повышению активности Na–K насоса и нарушению реабсорбции Na в тубулярном аппарате почек. Исследователями выявлена ассоциация данного полиморфного локуса с сольчувствительной АГ [136].

Учитывая частоты генетических полиморфизмов ACE, REN, AGT, AGTR (1,2), ADRB, NOS3, ADD1, CYP11B2, GNB3, их можно использовать в качестве предикторов АГ [82; 84].

Ангиотензиноген синтезируется в клетках печени и под действием ренина трансформируется в ангиотензин I [156]. Последний в результате ферментативного

воздействия киназы II (ангиотензин-превращающего фермента), проходя химическую трансформацию (потеря 2 аминокислот), превращается в активный пептид ангиотензин II, который является ключевой фигурой в реализации факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда [156].

Ген ангиотензиногена (AGT) картирован на коротком плече первой хромосомы в локусе 1q42. Описано более 30 однонуклеотидных полиморфизмов гена AGT [84; 100]. Наиболее исследованы полиморфизмы AGT с заменой нуклеотидов цитозина на тимина в кодирующей области 2 экзона (C704T, rs 699), с последующей заменой метионина (Met) на треонин (Thr) в 235 кодоне аминокислотной последовательности (Met → Thr или Met235Thr, M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr → Met или Thr174Met, T174M). Также описан полиморфизм промоторной области гена – замена гуанина на аденин в положении -6 (-6G/A). Данная замена влияет на уровень транскрипции гена путем нарушения взаимосвязи между промотором гена и ядерным фактором (trans-acting nuclear factor). Чаще всего в качестве генетических маркеров используются M235T и T174M полиморфизмы AGT. Распространенность аллелей гена AGT (мутации M235T и T174M) в европейских популяциях для генотипа 174M составляет 10-5%, для генотипа 235T – 15-20%, в то время как полиморфизм M2353T гена AGT не выявляют у негроидов и азиатов [157].

Г.И. Образцова [10; 54] сопоставляли клинико-генеалогические и молекулярно-генетические данные по изучению роли полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы – REN (G83A), AGT (M235T), AGTR1 (A1166C) – у детей с АГ с учетом результатов суточного мониторирования АД. При сопоставлении распределения частоты генотипов и аллелей A1983G полиморфизма гена REN в подгруппе детей со стабильной АГ зарегистрировано достоверное преобладание частоты аллеля А и генотипа АА полиморфизма A1983G гена REN по сравнению с показателями в контрольной группе. Генетический полиморфизм RAS имеет достоверную связь с развитием АГ у детей. В литературе приводятся данные о достоверно более высокой частоте этого аллеля и генотипа у взрослых

жителей Объединенных Арабских Эмиратов, страдающих эссенциальной гипертензией [8; 9]. Мы не нашли каких-либо данных о роли A1983G полиморфизма гена REN в формировании АГ у детей. Возможно, носительство аллеля А может способствовать развитию более тяжелых форм АГ у детей.

Р.А. Джоджуа [15] отметил, что наиболее частыми генами-кандидатами у молодых больных генетически индуцированной ГБ явились: гены ангиотензиногена 704 Т>С (63,5%), рецептора 1-го типа для ангиотензина 2 1166 А>С (45,9%), альдостеронсинтазы 344 С>Т (71,9%), синтазы окиси азота 786 Т>С (83,1%) и синтазы окиси азота 894 G>Т (70,6%).

Гендерные различия характеризовались статистически достоверным преобладанием среди мужчин частоты генов альфа-аддуктина 1378 G>Т, ангиотензиногена 704 Т>С, ангиотензиногена 521 С>Т, рецепторов 1-го типа для ангиотензина 2 1166 А>С, рецепторов 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>А, альдостеронсинтазы 344 С>Т, синтазы окиси азота 786 Т>С, синтазы окиси азота 894 G>Т.

А.Е. Глотов, Г.И. Образцова [10] обследовали 179 детей и подростков с первичной АГ и 158 школьников (9-17 лет). У всех детей изучен семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии. Детям с АГ было проведено суточное амбулаторное мониторирование АД. Авторами исследования определены: A1983G полиморфизм гена ренина (REN), M235T полиморфизм гена ангиотензиногена (AGT), I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), A1166C полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1), A3123C полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 2-го типа (AGTR2), T58C и I/D полиморфизм гена рецептора брадикинина-2 (BKR2). Обнаружено достоверное увеличение частоты аллели А полиморфизма A1983G гена REN у детей со стабильной АГ по сравнению с контрольной группой. В группе детей со стабильной АГ, по сравнению с детьми, имеющими гипертензию белого халата и лабильную АГ, обнаружено статистически достоверное преобладание аллели Т полиморфизма M235T гена AGT. У детей с АГ, имеющих родственников больных ИБС, частота аллели А полиморфизма A1166C гена AGTR1 достоверно увеличена

в сравнении с контрольной группой. Не обнаружено достоверных различий в распределении аллельных частот I/D полиморфизма гена ACE и A3123C полиморфизм гена AGTR2 между детьми с АГ и контролем. При сравнении детей с АГ и контрольной группы частоты аллелей двух полиморфных вариантов гена VKR2 достоверно не различались. В тоже время у мальчиков с АГ обнаружено достоверное увеличение аллели С полиморфизма T58C.

О.А. Мутафьян и соавт. [44] исследовали состояние вегетативной нервной системы и распределение генотипов по полиморфизму генов РААС: гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), гена ангиотензиногена (AGT), гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) у 85 детей с АГ. Дисфункция ВНС выявлена у всех детей и подростков с АГ. Преимущественно определялась исходная симпатикотония и избыточный ответ симпатической нервной системы в условиях нагрузки. Обнаружено повышение частоты аллеля D полиморфизма I/D гена ACE у детей с исходной симпатикотонией и эйтонией, а также у детей с избыточным вариантом вегетативного обеспечения гемодинамики. Выявлено увеличение частоты аллеля 235T M235T полиморфизма генов AGT детей и подростков с АГ со всеми патологическими вариантами вегетативного обеспечения. Найдено увеличение частоты аллеля 1166C полиморфизма A1166C гена AGTR1 у детей с парасимпатической вегетативной реактивностью.

Д.И. Садыкова [76] проанализировала факторы риска в развитии АГ у детей. В последнее десятилетие проведены многочисленные исследования, посвященные изучению роли различных молекулярно-генетических маркеров развития АГ. Наибольший прогресс в понимании роли наследственной предрасположенности к АГ достигнут при изучении генотипов РААС. Одним из первых был описан полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), расположенного на хромосоме 17 (17q23). Ген определяет образование ангиотензина II из ангиотензина I. Ген ACE может быть представлен длинными и короткими аллелями, так называемый Insertion/Deletion (I/D) полиморфизм, который определяется наличием или отсутствием блока из 287 пар нуклеотидов в 16-м интроне. DD-генотип расценивается как независимый фактор риска развития

эссенциальной гипертензии. В русской популяции показана ассоциация аллеля D (особенно DD-генотипа) с неблагоприятным течением болезни и инфарктом миокарда. Наивысший уровень экспрессии гена ACE свойствен эндотелию мелких артерий и артериол мышц. Экспрессия гена ACE резко повышена у внезапно умерших больных с АГ. Выявлена ассоциация высокой распространенности повреждающих аллелей DD у больных с АГ и ГЛЖ.

Ген ангиотензиногена определяет уровень ангиотензина I. Установлено участие гена ангиотензиногена в формировании профиля РААС. Ген ангиотензиногена локализуется в хромосоме Iq42-q43. В настоящее время описано 10 полиморфных состояний этого гена. Наиболее изучен полиморфизм M235T (замена метионина треонином в положении 235) и T174M9 (замена треонина метионином в положении 174). При этом повреждающий эффект ассоциируется с аллелем M (метионин) и генотипом MM. Защитное действие связывают с аллелем T (тренин) и генотипом TT.

Ген сосудистого рецептора ангиотензина II определяет не только констриктивное действие, но и экспрессию фактора роста, и пролиферацию гладкой мускулатуры. Описаны аллели данного гена, кодирующие различающиеся по аминокислотной последовательности варианты этого рецептора, что приводит к различиям в эффективности связывания ангиотензина II и, вследствие этого, к различиям в функционировании сосудистой стенки. Полиморфизм рассматриваемого гена, локализованного в хромосоме 3q21-q25, обусловлен вариабельностью оснований аденина и цитозина в положении 1166 нуклеотидной последовательности. Показана взаимосвязь аллеля 1166C с АГ. Аллель A (аденин) и генотип AA ослабляют риск, аллель C (цитозин) ассоциируется с формированием сосудодвигательной дисфункцией эндотелия и повышением риска осложнений.

Установлено, что полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) определяет активность данного фермента. DD носительство полиморфизма гена ACE расценивается как независимый фактор риска развития эссенциальной гипертензии, ассоциируется с повышением активности АПФ, что стимулирует мозговой и корковый слой надпочечников и вызывает повышение тонуса

гладкомышечной мускулатуры сосудов и общего периферического сосудистого сопротивления, липопротеидов очень низкой плотности, и высоким уровнем тревоги, что отражает плейотропный эффект данного гена. Экспрессия гена T174M ангиотензиногена определяет активность ангиотензиногена. Носительство мутантного аллеля T174M гена ангиотензиногена ассоциируется с повышением активности АПФ. VNTR полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) определяет вазогенный эффект NO. Носительство мутантного аллеля 4a гена eNOS определяет склонность к вазоконстрикторным реакциям и формированию первичной АГ [3; 10; 61].

Таким образом, наибольшую роль в развитии первичной АГ играют следующие полиморфизмы генов: ренина (REN), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), рецепторов ангиотензина I (AGTR1), рецепторов ангиотензина II (AGTR2), β -адренорецепторов (ADRB), NO-синтазы (NOS), альфа-аддуктина (ADD), альдостерон-синтазы (CYP11B2), гуанин-связывающего белка (GNB3). При своевременном исследовании полиморфизма генов можно осуществить подбор адекватной лечебной тактики и добиться снижения прогрессирования АГ и риска развития осложнений.

1.4 Аминокислотный состав крови и мочи у детей с первичной артериальной гипертензией

Аминокислоты – органические вещества, содержащие карбоксильные и аминные группы. Известно около 100 аминокислот, но в синтезе белка участвуют только 20. Данные аминокислоты называются «протеиногенным» (стандартными) и по возможности синтеза в организме классифицируются на заменимые и незаменимые. [2; 21; 24]. К незаменимым аминокислотам относятся аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин [91]. Заменимыми аминокислотами являются аланин, аспарагин, аспарат, глицин, глутамат, глутамин, пролин, серин, тирозин, цистеин [2; 21]. Протеиногенные и нестандартные аминокислоты, их метаболиты участвуют в различных обменных процессах в организме [27]. К гликогенным аминокислотам относятся те аминокислоты, при катаболизме которых образуются непосредственные предшественники глюкозы, вовлекаемые в процесс глюконеогенеза – пируват, оксалоацетат, фосфоеноилпируват (таких аминокислот 14), либо в жиры (кетогенные, одна аминокислота), либо и в углеводы, и в жиры (гликогенные и кетогенные, 5 аминокислот). Дефект ферментов на различных этапах трансформации веществ может приводить к накоплению аминокислот и их продуктов превращения, оказывать отрицательное влияние на состояние организма [30; 36]. Причиной нарушения белкового обмена при АГ является гипоксия и ацидоз, усиливающиеся при избытке катехоламинов. Среди факторов повышенного риска возникновения АГ и ССЗ особое внимание обращено и на роль гомоцистеина [2; 36]. Гомоцистеин является наиболее значимым метаболическим фактором, способным привести к развитию осложнений у подростков с эссенциальной АГ. Изменения аминокислотного профиля при ССЗ проявляются на ранних стадиях и могут иметь прогностическое значение [47; 57].

К факторам, обуславливающим изменение спектра аминокислот крови при гипертензии, относится интенсификация белкового обмена, наступающая в связи с гиперфункцией некоторых подкорково-корковых структур, сердечно-сосудистой

системы, надпочечных желез, печени и почек [21; 71]. Патологические изменения белкового обмена при этом заболевании (и особенно в поздних стадиях, во время гипертонических кризов, инсультов) определяют снижение содержания большинства аминокислот плазмы. Причиной нарушения белкового обмена при гипертонии являются гипоксия и ацидоз, усиливающиеся при избытке катехоламинов [21; 27]. Биохимики обнаружили в сыворотке крови больных гипертонией снижение концентрации аргинина и глутаминовой кислоты и повышение количества валина [91]. Авторы связывают эти изменения с нарушением биосинтеза аминокислот в печени, их мембранного транспорта [91]. В уменьшении содержания аргинина играет роль повышение активности ферментов аргининаминотрансферазы, регулирующих уровень этой аминокислоты [21; 91].

Отмечено увеличение содержания тирозина, фенилаланина, глицина, треонина, серина в крови у больных с тяжелой гипертонической болезнью. В I и IIА стадии гипертонической болезни уменьшение концентрации глюкогенных аминокислот имеет функциональный характер. Изменения происходят главным образом за счет влияния психоэмоциональных факторов, при преобладании симпатической нервной системы, вследствие чего в печени, сердце, головном мозге и других тканях увеличивается потребность в аминокислотах, которые расходуются на синтез белков, обеспечивающих развитие гиперфункции и компенсаторной гипертрофии миокарда и других приспособительных реакций организма [71; 92].

У больных гипертонией IIБ и IIIА стадий нарушения обмена аминокислот более выражены и развиваются в результате органических изменений сердечно-сосудистой системы. При этом активизируется генетический аппарат миокардиальных клеток и свободные аминокислоты используются миокардом для увеличения синтеза белка, нуклеиновых кислот и развития компенсаторной гипертрофии миокарда, направленной на предупреждение его недостаточности [57; 71; 92]. У больных гипертонией IIIВ стадии увеличивается содержание в крови цистина, гистидина, лизина, аргинина, метионина. Одной из причин этого может быть истощение генетического аппарата клеток и угнетение биосинтеза белка. В

результате развившейся гистотоксической гипоксии замедляется метаболизм незаменимых аминокислот до их конечных продуктов. Повышение содержания гистидина связано также с замедлением его декарбоксилирования в почках и снижением интенсивности превращения в уроганиновую кислоту, осуществляемого ферментной системой гистидаз в печеночных клетках. Между содержанием лейцина и уровнем гипертензии определялась прямая связь [2; 30; 89].

Гипераминоацидурия делится на почечную, связанную с приобретенными или врожденными дефектами реабсорбции аминокислот в почках, и внепочечную, обусловленную увеличением концентрации всех или отдельных аминокислот в крови (увеличение общего уровня аминокислот в крови возможно при: сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе протекающих с сердечной недостаточностью; эклампсией; диабетическом кетоацидозе; почечной недостаточности; синдроме Рейе). Сюда же можно отнести нарушение функциональной активности в работе печени, т.к. печень — средоточие аминокислотного гомеостаза. Именно в ней осуществляется их синтез, обмен, а также синтез многих ферментов, осуществляющих необходимые преобразования с аминокислотами. Патологические процессы в печени сопровождаются нарушением соотношения аминокислот и даже возможным увеличением их общего количества. По-видимому, это связано с нарушением не столько синтетической, сколько регуляторной функции печени в отношении аминокислот [42].

Качественный и количественный состав аминокислот мочи человека имеет прежде всего диагностическое значение, поскольку для ряда органических поражений органов и тканей человека, а также аномалий обмена характерен свой аминокислотный спектр мочи (в данном случае речь не идет о первичном нарушении обмена отдельной аминокислоты или группы аминокислот) [36; 42].

На экскрецию аминокислот большое влияние оказывают возраст, характер питания, пол, гормоны и другие факторы, но, чаще всего, гипераминоацидурию провоцирует нарушение процесса почечной, в большей степени, канальцевой реабсорбции. В этой связи более информативным показателем работы почек

является не экскреция аминокислот, а клиренс экскретируемых аминокислот [42; 55; 57].

Таким образом, в сыворотке крови больных гипертонией отмечается снижение концентрации аргинина и глутаминовой кислоты и повышение количества валина [91]. Эти изменения с нарушением биосинтеза аминокислот в печени, их мембранного транспорта. В уменьшении содержания аргинина играет роль повышение активности ферментов аргининаминотрансферазы, регулирующих уровень этой аминокислоты. Изменения аминокислотного профиля при сердечно-сосудистых заболеваниях проявляются на ранних стадиях и могут иметь прогностическое значение. Проведенный обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы свидетельствует о необходимости разработки специальных опросников для оценки КЖ детей и подростков с эссенциальной АГ. Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что витамин D играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы, в частности в генезе АГ. Проведенные исследования зачастую носят экспериментальный характер, в то время как данные клинических исследований немногочисленны и противоречивы. У детей данные о роли витамина D в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний единичны, что представляет интерес для дальнейших научных исследований. При своевременном исследовании полиморфизма генов можно осуществить подбор адекватной лечебной тактики и добиться снижения прогрессирования АГ и риска развития осложнений.

ГЛАВА 2

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана программа исследования. Исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Перед обследованием все дети и их родители были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препарата и возможных побочных эффектах. Исследования проводились после получения согласия на участие в них. Работа выполнена на базе отделения детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака.

В процессе выполнения диссертации предпринято последовательное использование общенаучных и специальных методов исследования. В основу методологического обследования включены четыре этапа (Рисунок 2.1).

В исследование были включены 225 (170 мальчиков и 55 девочек) 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. 68 (53 мальчика и 15 девочек) детей с первичной лабильной АГ, 75 (52 мальчика и 23 девочки) пациентов с симптоматической АГ, 35 (24 мальчика и 11 девочек) больных с гипертензией «белого халата», 47 (36 мальчиков и 11 девочек) пациентов с высоким нормальным АД. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака за период с 2016 по 2019 год, а затем наблюдались амбулаторно в течение 2 лет.

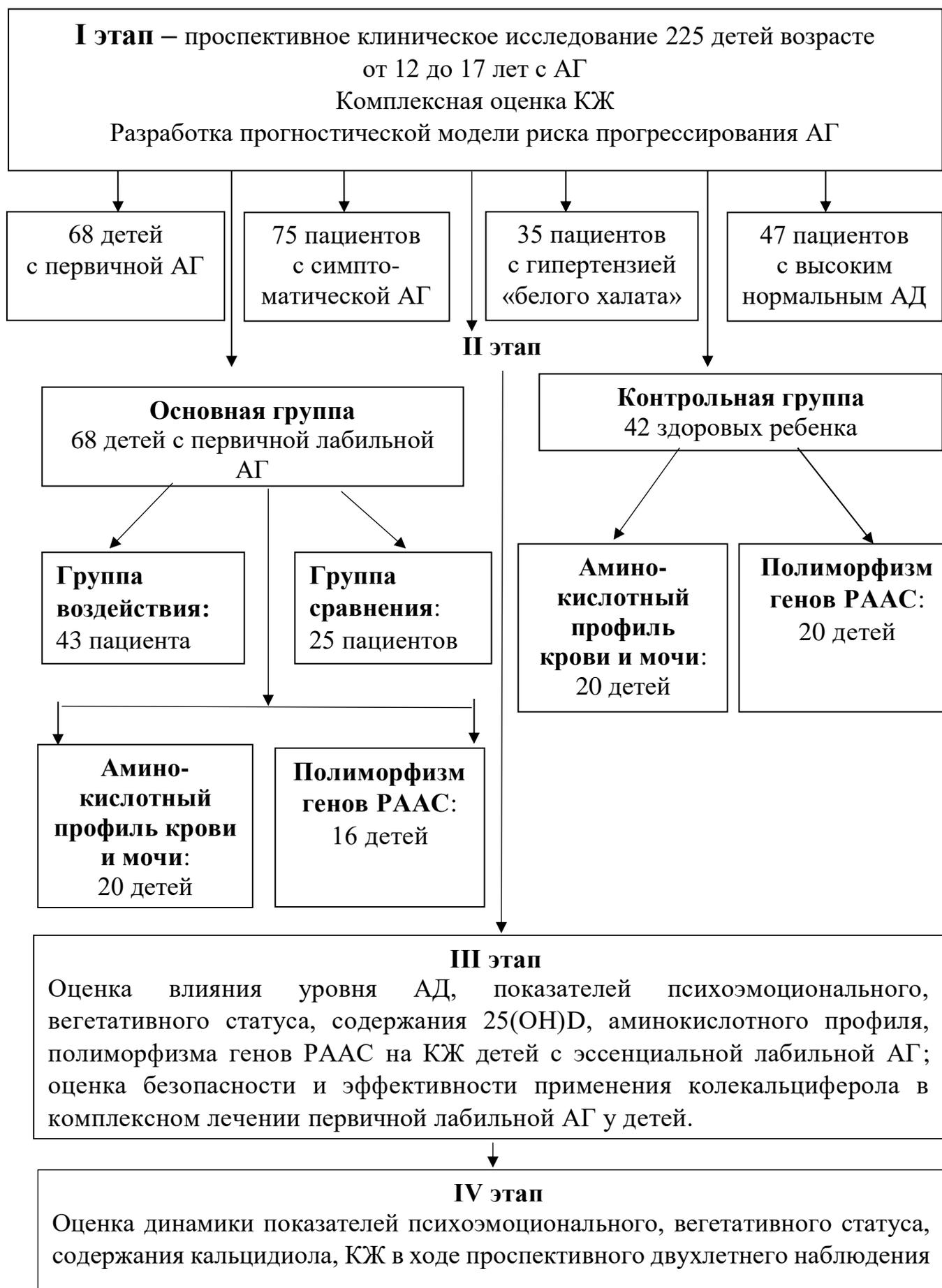


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Основную группу составили 68 (53 мальчика и 15 девочек) пациентов с первичной лабильной АГ. 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 включенных в исследование на основании: 1) отсутствия хронических, наследственных и инфекционных заболеваний; 2) отсутствия острых заболеваний в течение 3 недель до начала исследования; 3) отсутствия вредных привычек; 4) отсутствия жалоб на момент исследования; 5) соответствия биологического возраста паспортному; 6) отсутствия признаков патологии при объективном обследовании; 7) нормальных параметров АД, ХМ ЭКГ, СМАД и ЭхоКГ; 8) подписания информированного согласия на участие в исследовании.

На втором этапе исследования основную группу разделили на группу воздействия и группу сравнения. Группу воздействия составили 43 пациента с первичной лабильной АГ, которым в комплекс немедикаментозной терапии 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 АГ установлен на основании клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков (2020), согласно которым средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трех отдельных измерений, составлял ≥ 95 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующих возраста, пола и роста, а у подростков старше 16

лет – АД > 140/90 мм рт. ст. Дети с АГ 1 степени подразделяются на группы: низкого риска – нет факторов риска и нет поражения органов-мишеней и высокого риска – наличие 3-х и более дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и/или поражения органов-мишеней и/или сопутствующих состояний. Диагноз первичная АГ у обследованных детей верифицировали согласно международным подходам в соответствии с МКБ X пересмотра.

Задачами третьего этапа были: оценка влияния степени тяжести АГ, показателей психоэмоционального, вегетативного статуса, содержания кальцидиола, аминокислотного профиля, полиморфизма генов РААС на КЖ детей с первичной АГ; оценка безопасности и эффективности применения колекальциферола в комплексном лечении первичной АГ у детей.

Четвертый этап работы включал оценку динамики показателей психоэмоционального, вегетативного статуса, содержания кальцидиола в сыворотке крови и его влияния на уровень АД и КЖ детей с первичной АГ в ходе проспективного двухлетнего наблюдения.

Распределение по возрастным группам осуществляли согласно психолого-педагогической периодизации возраста [9]: младший школьный возраст – от 6 до 10 лет; средний школьный возраст – от 11 до 14 лет; старший школьный возраст – от 15 до 18 лет (Таблица 2.1). Сравнение основной и контрольной групп по возрасту и по полу проведено путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 .

Таблица 2.1 – Возрастно-половой состав обследованных детей основной и контрольной групп

Возраст (полных лет)	Основная группа (n=68)				Контрольная группа (n=42)			
	Девочки (n=15)		Мальчики (n=53)		Девочки (n=10)		Мальчики (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
6-10 лет	1	1,5	2	2,9	2	4,8	2	4,8
11-14 лет	2	2,9	18	26,5	3	7,1	12	28,6
15-18 лет	12	17,6	33	48,5	5	11,9	18	42,9

Как представлено в Таблице 2.1, больше половины обследованного контингента основной группы составили дети старшего школьного возраста ($63,2 \pm 5,8\%$) и ($47,6 \pm 7,7\%$) детей контрольной группы. Для девочек значение $\chi^2=2,52$ с числом степеней свободы $k=2$, свидетельствующее о том, что различие распределений по возрасту не является статистически значимым на уровне $p=0,284$. Для мальчиков значение $\chi^2=0,45$ с числом степеней свободы $k=2$, указывающее на то, что различие распределений по возрасту не является статистически значимым на уровне $p=0,798$.

2.2 Методы исследования

В качестве первичного носителя информации была разработана и использована унифицированная карта углубленного обследования детей с возможностью перенесения данных для последующей компьютерной обработки.

Комплекс обследования включал: 1) сбор анамнеза; 2) физикальный осмотр; 3) лабораторно-инструментальное обследование.

Углубленный сбор и анализ жалоб осуществляли по специально разработанному опроснику с визуальной аналоговой 4-балльной шкалой, заполняемой врачом, где за 0 принимали отсутствие данного симптома у больного, а отметка 4 соответствовала максимальной степени его проявления.

Определение массы тела осуществляли на выверенных весах с точностью до 0,1 кг. Длину тела измеряли стандартным ростомером с точностью до 0,1 см. Измерение окружности головы и грудной клетки проводили стандартной сантиметровой лентой. Уровень физического развития (ФР) и его гармоничность оценивали с помощью возрастных таблиц регрессии. ФР определяли как среднее (нормальное) в тех случаях, когда рост ребенка попадал в возрастной интервал $\pm 1\sigma$. ФР выше или ниже среднего констатировали, когда длина тела находилась в пределах от $+1\sigma$ до $+2\sigma$ или от -1σ до -2σ соответственно. Рост, превышающий $+2\sigma$, расценивали как высокий, меньший -2σ – как низкий. Если на фоне нормального

роста ребенок имел массу тела, которая превышала $+1\sigma_R$, его ФР считали дисгармоничным за счет избытка массы. В случаях, когда масса тела была меньшей $-1\sigma_R$, ФР являлось дисгармоничным за счет дефицита массы тела. Гармоничное ФР диагностировали при соответствии массы, окружности головы и грудной клетки длине тела, т.е. если указанные антропометрические показатели находились в пределах $\pm 1\sigma_R$. Во всех остальных случаях ФР расценивали как дисгармоничное.

Оценку состояния вегетативной нервной системы проводили комплексно на основании данных исходного вегетативного тонуса по А.М. Вейну в модификации Н.А. Белоконь [7]; опросника В.В. Седнева с анализом по шкале «вегетативные расстройства» [81]; цветового теста Люшера (ЦТЛ) с расчетом коэффициента «баланс вегетативной нервной системы (БВНС)» по Г.А. Аменеву.

Оценку психоэмоционального статуса проводили комплексно с использованием опросника В.В. Седнева [81] и ЦТЛ индивидуально с каждым ребенком в спокойной, уютной обстановке.

Опросник В.В. Седнева содержал 41 стандартизованный вопрос. В результате заполнения опросника (стандартизованного клинического интервью) врач получал информацию, которая после математической обработки давала возможность выявить как факт существования симптомокомплексов «депрессия (Д)», «астения (А)», «нарушения поведения (конфликтность – К)», «нарушения сна (С)» и «тревога (Т)», так и их количественный уровень (низкий, средний и высокий уровень невротического расстройства).

Исследование личности по М. Люшеру проводили с использованием проективной методики на основании субъективного предпочтения цветовых стимулов. Стимульный материал к тесту был разработан Ю.Б.Максименко и состоял из стандартных 8 цветных квадратов. Основными цветами являлись (в порядке присвоенного им номера) синий, зеленый, красный, желтый, а дополнительными – фиолетовый, коричневый, черный и серый (нулевой). Анализ данных ЦТЛ проводили с расчетом коэффициентов гетерономности (Г), концентричности (К), баланса личностных свойств (БЛС), работоспособности (Р), стрессового состояния (С) по Г.А. Аменеву.

2.2.1 Лабораторные методы исследования

Биохимические показатели крови оценивали в лаборатории фундаментальных исследований Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака: глюкоза крови, мочева кислота; гормональная панель: гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (Т₃), тироксин (Т₄) (набор «Diasys», Германия, биохимический анализатор «Screen Master», Италия).

Исследование электролитов крови (калий, натрий, кальций), липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды), гормонов надпочечников (кортизол, адреналин, норадреналин) проводили в лаборатории «БиоЛайн» (лицензия № 005565/005566 от 10 января 2018г.)

Забор крови производился в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования на протяжении 10 минут при скорости 1000 осуществлялся отбор 1 мл сыворотки, до момента определения уровня 25(ОН)D хранение образцов производилось при температуре -70°C. Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови осуществлялось с помощью метода иммуноэкстракции с дальнейшим количественным определением иммуноферментным методом с применением анализатора StarFax 2100 (США). Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [70]: за норму принимались 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.

2.2.2 Инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы

Проводили измерение АД с помощью аускультативного метода (аппарат для измерения АД («MedTech», Германия). При этом АД измеряли с помощью сфигмоманометра (ртутного или aneroidного) и фонендоскопа (стетоскопа). Измерение АД проводилось в тихой, спокойной и удобной обстановке при

комфортной температуре на правой руке, в положении сидя. При первом визите измерение АД проводили на правой и левой руке. В дальнейшем использовали руку с наибольшими значениями. Измерение АД проводилось не раньше, чем через 1 ч после приема пищи, употребления кофе, прекращения физических нагрузок, курения, пребывания на холоде. Во время измерения пациент сидел, опираясь на спинку стула, с расслабленными, нескрещенными ногами, не менял положение и не разговаривал на протяжении всей процедуры измерения АД. Рука располагалась на столе (поддерживающая поверхность) на уровне сердца, спина пациента опиралась на спинку стула. Размер манжеты соответствовал окружности плеча пациента [16]. При этом окружность плеча измеряли сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см на середине расстояния между локтевым отростком и акромиальным отростком лопатки. Ширина внутренней (резиновой) камеры манжеты должна составлять 40% окружности плеча, длина резиновой камеры манжеты должна покрывать от 80 до 100% окружности плеча. Манжета накладывалась так, чтобы центр резиновой камеры располагался над плечевой артерией на внутренней поверхности плеча, а нижний край манжеты был на 2–2,5 см выше локтевого сгиба. Плотность наложения манжеты определялась возможностью проведения одного пальца между манжетой и поверхностью плеча пациента. После наложения манжеты проводилась оценка уровня САД пальпаторным методом. Для этого определили пульсацию лучевой (или плечевой артерии в локтевом сгибе), затем быстро накачивали воздух в манжету до 60–70 мм рт. ст., далее продолжать нагнетать воздух до тех пор, пока давление в манжете не превысит на 30 мм тот уровень, при котором перестает определяться пульсация лучевой или плечевой артерии. Медленно выпуская воздух из манжеты (со скоростью 2 мм рт. ст./с, а с появлением тонов Короткова – 2 мм рт. ст. на каждый удар пульса), фиксировали показания манометра в момент возобновления пульсации. Проводили три измерения АД с интервалом 3 мин, вычисляли среднее значение на основании 2 и 3-го измерения.

В связи с доказанной зависимостью АД у детей от возраста, пола, массы и роста, определение значения 95-го перцентиля САД И ДАД проводили с помощью

специальных таблиц, основанных на результатах популяционных исследований. Измерение состояло из следующих этапов:

1. Определение перцентиля роста, соответствующего полу и возрасту ребенка, по специальным таблицам (по данным W.E. Eds Nelson, R.E. Behrman, R.M. Kliegman, A.M. Arvin, 1996).
2. Вычисление средних значений САД и ДАД на основании 3-х измерений АД, проведенных с интервалом в 3 минуты.
3. Сопоставление средних значений АД, зарегистрированных на одном визите, а в дальнейшем – на 3-х визитах с интервалом в 10-14 дней, с 95-ми перцентилями АД.

Измерение АД на нижних конечностях проводили в положении лежа на животе. Манжета соответствующего размера (Таблица 2.2) накладывалась на бедро так, чтобы центр резиновой камеры располагался над бедренной артерией на внутренней поверхности бедра, а нижний край манжеты был на 2-2,5 см выше коленного сгиба, между манжеткой и поверхностью бедра пациента должен проходить указательный палец. Головка фонендоскопа находилась над проекцией бедренной артерии в подколенной ямке.

Таблица 2.2 – Рекомендуемые размеры манжет в зависимости от величины окружности плеча [49]

Предназначение манжеты	Ширина внутренней камеры манжеты, см	Длина внутренней камеры манжеты, см	Окружность, см	
			плеча	бедра
Дети	9	18	22	
Подростки	10	24	26	52

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по данным стандартной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях (электрокардиограф «ЭК1Е Аксион», Россия), оценивали показатели, характеризующие признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения процессов реполяризации.

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

При программировании монитора устанавливали дневной и ночной периоды. Кратность измерения в дневное время составила 1 раз в 15 минут, в ночное – 1 раз в 30 минут. Периоды сна и активный период фиксировались пациентом или его родителями нажатием кнопки «событие» на мониторе. Начало ночного периода для расчетов – через 1 час после «события», дневного – за 1 час до него.

Монитор в специальном футляре закрепляли на теле пациента. Манжету подбирали в соответствии с окружностью плеча (Таблица 2.2). Во время проведения ХМ ЭКГ и СМАД ритм жизни ребенка был обычным. В течении всего исследования пациент выполнял пробу с физической нагрузкой в виде лестничной пробы – непрерывный подъем по ступенькам на 9-й этаж в быстром темпе (нагрузку прекращали, если пациент отказывался в связи с появлением жалоб на боль в сердце, сердцебиение, одышку, выраженную утомляемость).

Ребенок и его родители вели дневник наблюдения, в котором фиксировали самочувствие, время засыпания и пробуждения, приема пищи, выполнение функциональных проб. При появлении головной боли, головокружения и других неприятных ощущений пациент нажимал кнопку внеочередное измерение, в результате чего осуществлялось внеочередное измерение АД и ЧСС. Это позволяло определить связь выявленных изменений с симптоматикой больного.

При анализе данных, полученных при СМАД, оценивали:

1. Средние значения АД (систолического, диастолического, пульсового) за сутки, день и ночь.
2. Максимальные и минимальные значения АД в разные периоды суток.
3. Показатели «нагрузки давлением»: индекс времени гипертензии днем, ночью.
4. Вариабельность АД.
5. Суточный индекс (степень ночного снижения АД).

Все параметры СМАД анализировали отдельно по САД и ДАД для каждого времени суток (день, ночь) и в сумме за сутки.

Оценивали средние значения АД (СзАД) – систолического, диастолического, среднего гемодинамического, который наиболее точно отражает истинный уровень гипертензии, а также обладает высокой прогностической значимостью. Средние значения АД оценивали как за сутки в целом, так и за отдельные интервалы времени (день/ночь). Полученные при мониторинговании детей средние значения АД сравнивали с величиной 95 перцентиля АД, присущей данному, конкретному пациенту. Значения 95 перцентиля САД и ДАД в дневное время для СМАД у детей и подростков в зависимости от пола, возраста и роста представлены в номограммах [26].

Индекс времени гипертензии позволял оценить время повышения АД в течение суток. Этот показатель рассчитывался как процент измерений, превышающих значение 95 перцентиля АД за 24 часа или отдельно для каждого интервала суток. Для расчета этого показателя в программу для анализа вводили значения 95 перцентиля АД для соответствующего пола, возраста и роста в дневной период, а в ночной период – величину АД на 10% меньшую, чем в дневное время. Индекс времени гипертензии у здоровых детей и подростков составлял 25%. При лабильной АГ индекс времени находился в пределах от 25 до 50%. Стабильная АГ диагностировалась при индексе времени гипертензии не менее 50% в дневное и ночное время.

При оценке данных СМАД оценивали вариабельность АД. Уровень АД и ЧСС значительно варьировался в течение суток: наиболее выраженное снижение АД и урежение ЧСС наблюдалось в ночное время, что и позволяет говорить о двухфазном ритме. Более детальный анализ суточного ритма АД и ЧСС стал возможен благодаря использованию показателей вариабельности: среднеквадратического (стандартного) отклонения (СО) и коэффициента вариации (КВ) для различных интервалов времени. Для подростков 16 лет и старше можно использовать существующие в настоящее время нормативы среднеквадратического отклонения для старших возрастных групп: для САД в дневное и ночное время – 15 мм рт. ст., для ДАД в дневное время – 14 мм.рт. ст., а в ночное время – 12 мм рт. ст. Вариабельность АД у детей рассчитывалась как

коэффициент вариации (КВ) – отношение среднеквадратического отклонения к среднему значению параметра в процентах за различные интервалы времени ($КВ = CO/CзАД \times 100$).

Суточный индекс (СИ – степень ночного снижения АД) характеризовался разностью между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины. Оптимальной являлась степень ночного снижения АД от 10 до 20% по сравнению с дневными показателями. В зависимости от величины СИ выделяли четыре группы пациентов:

- 1) нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе – *dippers*) СИ – 10-20%;
- 2) недостаточная степень ночного снижения АД (*non-dippers*) – $0 < СИ < 10\%$;
- 3) повышенная степень ночного снижения АД (*over-dippers*) – СИ > 20%;
- 4) устойчивое повышение ночного АД (*night-peakers*) – СИ < 0.

Эхокардиографическое исследование сердца проводили в «М»-режиме с использованием датчика 3,5 мГц и углом развертки 80° на аппарате «Vivid-S5» (США) по стандартной методике. Датчик располагали слева на передней поверхности грудной клетки во втором-третьем межреберье и в пределах 2-3 см от него – в области акустического окна (парастернальная позиция). Параметры сердца регистрировали в 5-ти стандартных позициях. По результатам проведенных измерений рассчитывали показатели внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда левого желудочка. К показателям внутрисердечной гемодинамики относили: конечно-диастолический (КДО, см³) и конечно-систолический (КСО, см³) объемы левого желудочка; МЖП (см); ударный объем (УО, мл); минутный объем (МО, л/мин); фракцию выброса (ФВ, %); сердечный индекс (СИ, л/мин/м²).

ЭхоКГ-критерием гипертрофии миокарда левого желудочка, соответствующим значению 99-го перцентиля кривой популяционного распределения, у мальчиков считался индекс массы миокарда ЛЖ – $ИММЛЖ \geq 47,58 \text{ г/м}^{2,7}$, где м – длина тела в метрах, возведенная в степень 2,7, у девочек $ИММЛЖ \geq 44,38 \text{ г/м}^{2,7}$ [38, 40]. У подростков старше 16 лет пользовались

единым критерием диагностики гипертрофии миокарда – $51 \text{ г/м}^{2,7}$ [31]. У детей с нормальной массой тела рассчитывали ИММЛЖ по отношению к поверхности тела: верхнее значение ИММЛЖ (в пересчете на поверхность тела) составляло 115 г/м^2 для мальчиков и 95 г/м^2 для девочек.

Ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга и шеи выполняли согласно стандартному протоколу на приборе Logidop 4 («Kranzbuhler», Германия).

Для оценки поражения органов-мишеней, исключения вторичного генеза АГ дети были консультированы смежными специалистами: окулистом, неврологом, нефрологом.

2.2.3 Оценка качества жизни

Комплексная оценка КЖ с помощью специального опросника «Качество жизни детей с артериальной гипертензией» (Таблица 2.3) проведена у 225 пациентов с АГ (170 мальчиков и 55 девочек).

Комплексную оценку КЖ детей с АГ проводили по собственной методике – «Способ комплексной оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией» (рационализаторское предложение № 6456 от 05.03.2021г.). Объективную оценку КЖ проводили на основании совокупности показателей состояния сердечно-сосудистой системы, ВНС, психоэмоционального статуса, выраженных в баллах (Таблица 2.5).

Согласно методике, анализ заполненной анкеты начинали с учета жизнеугрожающих симптомов, отраженных в вопросах 1, 2, 4, 13. Баллы за эти симптомы умножали на 2. Затем суммировали все баллы и, согласно шкале (Таблица 2.4), оценивали КЖ обследованных детей с АГ.

Таблица 2.3 – Специальный опросник «Качество жизни детей с артериальной гипертензией»

Вопросы	Баллы			
1. Мешает ли тебе жить головная боль? (укажи ее локализацию):				
а) височные области;				
б) затылочная;				
в) теменные;				
г) лобная область.				
2. Когда возникает головная боль?				
а) после физической нагрузки;				
б) после умственной нагрузки, уроков;				
в) в душном помещении, транспорте;				
г) при перемене погоды.				
3. Беспокоят ли тебя головокружения?				
4. Мешает ли тебе жить боль в области сердца?				
1) колющая;				
2) давящая;				
а) только в сердце;				
б) отдает в плечо;				
в) отдает в левую руку;				
5. Беспокоит ли тебя ухудшение (нарушение) сна?				
6. Тебя беспокоит быстрая утомляемость, общая слабость?				
7. Возникает ли у тебя одышка во время физической нагрузки?				
8. Чувствуешь ли ты себя сильным?				
9. Беспокоит ли тебя плохое настроение?				
10. Тебе тяжело выполнять уроки?				
11. Тяжело тебе выполнять физические нагрузки?				
12. Переживаешь ли ты, что возникнет приступ:				
1) головной боли;				
2) боли в области сердца;				
3) головокружения?				
13. Тебе тяжело сосредоточиться на выполнении уроков?				
14. Мешает ли тебе жить необходимость постоянно получать лечение, периодически находиться в больнице?				
15. Бывают у тебя раздражительность, злость, обида?				
16. Обращаешь ли ты внимание на свой внешний вид?				
17. Охотно ли ты помогаешь родителям по домашним делам?				
18. Чувствуешь ли ты перебои в работе сердца?				

Примечание – 0 – никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – постоянно.

Таблица 2.4 – Шкала оценки качества жизни детей с артериальной гипертензией в зависимости от суммы баллов, снижающих качество жизни

Интервал	Баллы, снижающие качество жизни	Оценка качества жизни
1	100-70	Удовлетворительное (не сниженное)
2	69-31	Умеренно сниженное
3	> 30	Значительно сниженное

Таблица 2.5 – Показатели объективного статуса для оценки качества жизни детей с артериальной гипертензией

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
1. Выраженность жалоб (0 – отсутствуют, 1 – незначительные, 2 – умеренно выраженные, 3 – значительные)				
2. Изменения на глазном дне: 0 – отсутствие изменений, 1 – умеренно выраженный спазм и извитость сосудов в одном из секторов глазного дна, 2 – выраженный спазм и извитость сосудов всего глазного дна, расширение вен, 3 – склероз ретинальных сосудов.				
3. Изменения на ЭКГ (0 – отсутствуют, 1 – признаки гипертрофии миокарда).				
4. Изменения на ЭхоКГ (0 – отсутствуют, 1 – гипертрофия миокарда).				
5. Результаты холтеровского мониторирования (0 – цифры САД и ДАД в течение суток в пределах нормы, 1 – цифры САД и ДАД характерны для АГ 1 степени, 2 – цифры САД и ДАД характерны для АГ 2 степени, 3 – цифры САД и ДАД характерны для стабильной артериальной гипертензии).				
6. Биохимические показатели (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные).				
1) кальцидиол				
2) креатинин;				
3) мочевины;				
4) К;				
5) Na.				
7. Гормоны щитовидной железы (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные).				
1) ТТГ;				

Продолжение Таблицы 2.5

2) Т3;				
3) Т4.				
8. Гормоны надпочечников (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные).				
1) кортизол;				
2) адреналин;				
3) норадреналин.				
9. УЗИ щитовидной железы (0 – без патологии, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные).				
10. УЗИ надпочечников (0 – без патологии, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные).				
11. ТС сосудов почек (0 – без патологии, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные).				
12. УЗДГ брахиоцефальных сосудов (0 – без патологии, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные).				
13. ТС брахиоцефальных сосудов (0 – без патологии, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные).				
14. Нарушения психо-эмоционального состояния по данным опросника Седнева В. В. (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
1) тревога;				
2) астения;				
3) депрессия;				
4) нарушение сна;				
5) вегетативные нарушения				
15. Цветовой тест Люшера				
1) наличие стресса;				
2) работоспособность.				

Сумма баллов субъективных и объективных показателей составила комплексную оценку качества жизни детей с АГ (абсолютный показатель КЖ).

Относительный показатель КЖ детей с АГ (патент на изобретение UA № 49015 от 12.04.2010г) определяли по следующей формуле (2.1):

$$КЖ\% = 100 \times \left(1 - \frac{КЖ}{КЖ_{\max}}\right) \quad (2.1)$$

где КЖ% – показатель КЖ ребенка с АГ в процентах;

КЖ – абсолютный показатель КЖ ребенка с АГ в баллах;

КЖ_{max} – абсолютный показатель максимальной оценке КЖ (261 балл).

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

2.2.4 Исследование профиля аминокислот

Биохимическое селективное скринирующее исследование аминокислотного состава крови и мочи выполнялось в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики (г. Донецк) методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах отечественных и зарубежных производителей: «Сорбфил» (Россия) и «Махерей Нагель» (Германия). Исследовали 19 аминокислот: 9 заменимых (аланин, аспартат, глицин, глутамат, глутамин, пролин, серин, тирозин, орнитин) и 10 незаменимых (аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин).

Образцы биологических жидкостей наносились на стартовую линию, проведенную простым карандашом на расстоянии 20 мм от нижнего края пластинки. Шириной 10 мм, отстоящими друг от друга и от краев пластинки на 10 мм.

Сыворотка крови обрабатывалась с учетом требования методики, центрифугировалась и в виде элюата наносилась на стартовую линию в объеме, указанном в методике.

На результаты хроматографии аминокислот влияют примеси солей, поэтому при подготовке образцов к анализу производили обессоливание. Так, для определения свободных аминокислот в моче, образцы предварительно отстаивали при низкой температуре (- 4°C) в течение 24 ч. Затем моча оттаивалась и центрифугировалась. Нанесение биологического материала проводили с постоянным подсушиванием, чтобы ширина полосы нанесения не превышала 2 мм.

Объем нанесения для образцов крови и мочи зависит от характера хроматографического исследования (аминокислоты, сахара, олигосахариды и т.д.). Хроматографическое разделение осуществляли с помощью подвижной фазы –

буферных растворов, которые также различались и зависели от характера исследования.

Для разделения аминокислот использовали восходящий тип развития хроматограмм с однократным пропуском системы растворителей. На нижнюю часть пластины с отмеченной карандашом полосками (как правило, 10-15 мм) – старт, наносили капиллярами анализируемый раствор (моча, кровь, водные стандарты аминокислот и сахаров), высушивали в потоке теплого воздуха и погружали нижний край пластины в элюент, налитый на дно герметично закрываемой стеклянной камеры. Элюент продвигался по слою сорбента под действием капиллярных и гравитационных сил, анализируемая смесь перемещалась в том же направлении. Разгонку прекращали, когда граница продвижения элюента достигала края пластины, или заранее отмеченной карандашом линии фронта (как правило, 100-150 мм от старта). Пластины высушивали в вытяжном шкафу и, если требуется, повторяли разгонку аналогично в том же элюенте. В результате повторения актов сорбции и десорбции в соответствии с коэффициентами распределения в выбранной системе компоненты разделяли и располагали на пластинке отдельными зонами. После завершения процесса пластинку вынимали из камеры, высушивали и обнаруживали разделенные зоны с помощью окраски. Окраску проводили методом погружения или опрыскивания пластины растворами реагентов, образующих окрашенные пятна с компонентами разделяемой смеси.

Применяли также биологические и ферментативные методы детектирования. Полученная картина распределения хроматографических зон называется хроматограммой (Рисунок 2.2).

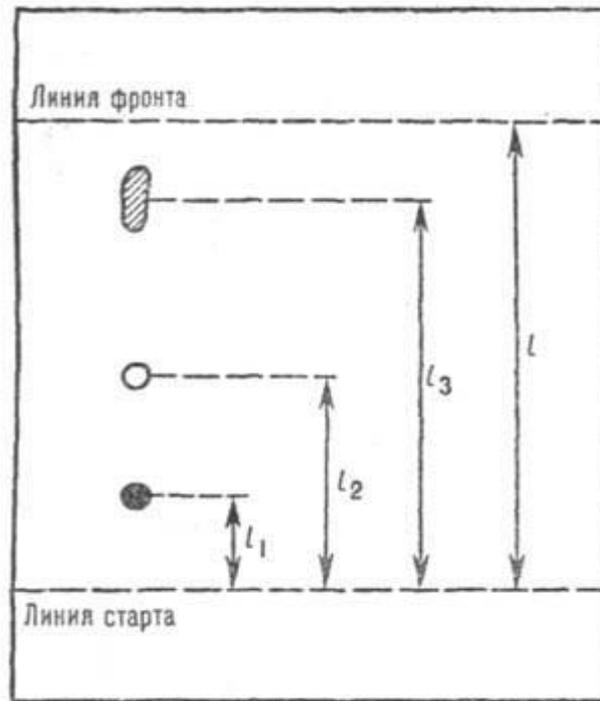


Рисунок 2.2 – Хроматограмма, полученная при разделении смеси трех компонентов методом тонкослойной хроматографии

Положение хроматографических зон на хроматограмме характеризует величина R_f -отношение пути l_i , пройденного центром зоны i -го компонента от линии старта, к пути l , пройденному элюентом: $R_f = l_i/l$; $R_f \leq 1$. Величина R_f зависит от коэффициента распределения (адсорбции) и от соотношения объемов подвижной и неподвижной фаз. На разделение в ТСХ влияет ряд факторов: состав и свойства элюента, природа, дисперсность и пористость сорбента, температура, влажность, размеры и толщина слоя сорбента, размеры камеры. Поэтому для получения воспроизводимых результатов тщательно стандартизовали условия опыта. Соблюдение этого требования позволяло устанавливать R_f с относительным стандартным отклонением 0,03. В стандартных условиях R_f постоянна для данного вещества и используется для идентификации последнего. Количество компонента в хроматографической зоне определяли непосредственно на слое сорбента по площади зоны (обычно ее диаметр варьирует от 3 до 10 мм) или интенсивности ее окраски.

Использовали также автоматические сканирующие приборы – денситометры, измеряющие поглощение, пропускание или отражение света хроматографических зон. Разделенные зоны можно соскоблить с пластинки вместе со слоем сорбента, экстрагировать компонент в растворитель и анализировать полученный раствор подходящим методом (спектрофотометрия, люминесцентный, атомно-абсорбционный, атомно-флуоресцентный, радиометрический анализ, масс-спектрометрия и т.д.). Погрешность количественного определения обычно составляет 5-10%; пределы обнаружения веществ в зонах 10^{-3} - 10^{-2} мкг (по окрашенным производным) и 10^{-10} - 10^{-9} мкг (с применением люминесцентного анализа).

Достоинства ТСХ: простота, экономичность, доступность оборудования, экспрессность (продолжительность разделения 10-100 мин), высокие производительность и эффективность разделения, наглядность результатов разделения, простота обнаружения хроматографических зон. Камеру для тонкослойной хроматографии заряжали буфером за сутки до проведения хроматографии и тщательно притирали крышку для хорошего насыщения камеры. Хроматограммы с нанесенными образцами помещали в камеру с подвижным буфером. Разделение аминокислот осуществляли в термостате при 45°C. Когда фронт растворителя доходил до верхнего края пластинки, ее вынимали из камеры и высушивали под тягой.

Окраску хроматограмм осуществляли универсальным красителем для аминокислот – нингидриновым реактивом. Исходя из особенностей тонкого слоя, использовали метод распыления красителя из пульверизатора. Окраска развивалась в течение 2 часов в темноте. Аминокислоты окрашивали в розовый цвет разной степени интенсивности. Кроме этого универсального метода окраски применяли ряд дополнительных, исходя из клинических показаний, результатов просеивающих тестов и при трудности интерпретации окрашенных нингидрином хроматограмм. Окраску на пролин осуществляли изатиновым реактивом. Пластинки погружали в изатиновый реактив, высушивали под тягой, нагревали при 105°C в течение 5 мин. При этом пролин окрашивается в ярко-голубой цвет.

Окраску на гистидин осуществляли реактивом Паули; на цитруллин (поверх нингидрина) и на гидроксипролин (поверх изатина) осуществляли реактивом Эрлиха. Цитруллин окрашивался в розовый цвет, а гидроксипролин в красно-фиолетовый. Сравнительная полуколичественная оценка аминокислот и сахаров производилась с помощью стандартов с заданными величинами как отдельных аминокислот и сахаров, так и их сочетаний. Референтные интервалы исследуемых биологических образцов основывались на приведенных в методических пособиях значениях и собственных (95%-ный предел референтных значений), полученных при обследовании условно здоровых возрастных групп.

2.2.5 Генетическое исследование полиморфизма генов

Исследование полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы проведено у 16 (13 мальчиков и 3 девочки) детей основной группы и 20 (14 мальчиков и 6 девочек) здоровых сверстников.

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) всем детям проводили генетические исследования полиморфизма генов РААС: α -аддуктина ADD1:1378 G>T, ангиотензиногена AGT:704 T>C и AGT:521 C>T, рецептора ангиотензина II 1-го типа AGTR1:1166 A>C, рецептора ангиотензина II 2-го типа AGTR2:1675 G>A, альдостеронсинтазы CYP11B2:344 C>T, гуанин-связывающего белка GNB3:825 C>T, синтазы окиси азота 3 NOS3:786 T>C и NOS3: 894 G>T. Для этого использована методика полимеразной цепной реакции (ПЦР), которую проводили по схеме: денатурация 94°C – 5 мин, 35 циклов амплификации, включающей в себя денатурацию 94°C – 30 сек., отжиг праймеров 65°C – 45 сек, элонгация 72°C – 30 сек и окончательной элонгации 72°C – 7 мин. ПЦР амплификаты разделяли с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Гель фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете, в результате чего получали фрагмент длиной 319 пары нуклеотидов (п.н.) имеющий генотип D/D, генотип II имел длину 597 п.н. Наличие двух фрагментов 319 и 597 п.н. – соответствовало

гетерозиготному генотипу I/D. Дорожки 1,8: ПЦР с фрагментами 319 и 597 п.н. гетерозиготный генотип I/D. Дорожки 2,6,7: ПЦР фрагмент 597 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу II. Дорожки 3,4,5: ПЦР фрагмент длиной 319 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу D/D. Дорожка 9: отрицательный контроль. Дорожка 10: маркер длин фрагментов от 100 до 1000 п.н.

Принцип метода ПЦР основан на использовании процесса амплификации ДНК, заключающегося в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройки полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой. В смесь для амплификации введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки Fam и Hex, на каждый вариант определяемого генетического полиморфизма. После окончания ПЦР проводился раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, в результате чего изменяется уровень флуоресценции, который фиксируется и представляется программным обеспечением прибора в виде графика. На Рисунке 2.3 представлены окна программы с выведенными количественными и графическими результатами исследования.

№	Идентификатор	Тест	Полиморфизм	
B2	Образец_1	ADD1_1378_G>T	G	G
D2	Образец_2	ADD1_1378_G>T	G	G
E2	Образец_3	ADD1_1378_G>T	G	G
A2	Образец_4	ADD1_1378_G>T	T	T
F2	Образец_5	ADD1_1378_G>T	G	G
G2	Образец_6	ADD1_1378_G>T	G	G
C2	Образец_7	ADD1_1378_G>T	G	T
H2	К-	ADD1_1378_G>T	на	на
A6	Образец_8	AGTR2_1675_G>A	A	A
B6	Образец_9	AGTR2_1675_G>A	G	A
C6	Образец_10	AGTR2_1675_G>A	G	A
D6	Образец_11	AGTR2_1675_G>A	G	G
E6	Образец_12	AGTR2_1675_G>A	A	A
F6	Образец_13	AGTR2_1675_G>A	A	A
G6	Образец_14	AGTR2_1675_G>A	A	A
H6	К-	AGTR2_1675_G>A	на	на
A3	Образец_15	AGT_521_C>T	T	T
B3	Образец_16	AGT_521_C>T	C	C
C3	Образец_17	AGT_521_C>T	C	C
D3	Образец_18	AGT_521_C>T	C	T
E3	Образец_19	AGT_521_C>T	C	C
F3	Образец_20	AGT_521_C>T	C	C

№	Идентификатор	Тест	Cp
B2	Образец_1	ADD1_1378_G>T	26,0
D2	Образец_2	ADD1_1378_G>T	26,0
E2	Образец_3	ADD1_1378_G>T	26,0
A2	Образец_4	ADD1_1378_G>T	30,5
F2	Образец_5	ADD1_1378_G>T	26,0
G2	Образец_6	ADD1_1378_G>T	25,5
C2	Образец_7	ADD1_1378_G>T	26,0
H2	К-	ADD1_1378_G>T	-
A6	Образец_8	AGTR2_1675_G>A	31,0
B6	Образец_9	AGTR2_1675_G>A	26,5
C6	Образец_10	AGTR2_1675_G>A	26,0
D6	Образец_11	AGTR2_1675_G>A	25,5
E6	Образец_12	AGTR2_1675_G>A	25,5
F6	Образец_13	AGTR2_1675_G>A	25,5
G6	Образец_14	AGTR2_1675_G>A	25,5
H6	К-	AGTR2_1675_G>A	-
A3	Образец_15	AGT_521_C>T	31,0
B3	Образец_16	AGT_521_C>T	26,5
C3	Образец_17	AGT_521_C>T	26,0
D3	Образец_18	AGT_521_C>T	25,5
E3	Образец_19	AGT_521_C>T	26,0
F3	Образец_20	AGT_521_C>T	25,5

Рисунок 2.3 – Окна программы с результатами исследования

Если сигнальный зонд частично комплементарен ДНК-мишени, температура плавления дуплекса будет ниже температуры плавления в случае полной

комплементарности зонда. На основании температуры плавления сигнальных зондов проводилась интерпретация результатов анализа.

2.2.6 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных программных пакетов для статистического анализа MedStat [60]. 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: среднее арифметическое значение показателя (M), выборочное среднее квадратичное отклонение (S), стандартная ошибка среднего (m), левая и правая граница 95% доверительного интервала оценки среднего значения; для сравнения количественных признаков использовали критерий Стьюдента, парного сравнения – критерий Шеффе, парного сравнения с контрольной группой – критерий Даннета; для оценки наличия корреляционной зависимости между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. При сравнении частоты проявления признаков использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез приняли равным 0,05 [80].

В случаях, отличных от закона нормального распределения, использовали непараметрические критерии: медиана выборки, I квартиль, III квартиль, ошибка медианы, левая и правая граница 95% доверительного интервала оценки медианы; парное сравнение независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона, связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона; для сравнения формы распределений применяли χ^2 критерий Пирсона; для оценки наличия корреляционной зависимости между признаками рассчитывали коэффициент парной корреляции Кендалла либо показатель ранговой корреляции Спирмена [60, 80].

С целью определения прогностической значимости предложенной методики оценки качества жизни использовали метод углового преобразования Фишера с расчетом показателей чувствительности, специфичности, доли ложноположительных и ложноотрицательных прогнозов.

Для количественной оценки эффективности терапии рассчитаны следующие показатели:

- снижение абсолютного риска неэффективности лечения;
- снижение относительного риска неэффективности лечения;
- число больных, которых необходимо лечить в течение заданного периода времени для достижения благоприятного исхода у одного пациента;
- улучшение показателя «качество жизни».

Для создания искусственных нейронных сетей был использован метод построения многофакторных математических моделей прогнозирования в пакете программного обеспечения Statistica 6.0. При составлении прогностической модели применяли стандартный метод бинарной логистической регрессии [60, 80]. Моделирование проводилось с помощью уравнения регрессии:

$$y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_i \times X_i \quad (2.2)$$

где y – зависимая переменная;

a – константа;

b_i – коэффициенты регрессии;

X_i – переменные.

Прогностическая вероятность была рассчитана по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-y}) \quad (2.3)$$

где P – прогностическая вероятность;

e – основание натурального логарифма, значение которого равно 2,718.

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).

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

При сборе анамнеза у пациента с АГ обращали внимание на жалобы больного (головная боль, рвота, нарушения сна и др.), анализировали течение беременности и родов (гестоз, преждевременные роды и др.), патологию раннего возраста (недоношенность, внутриутробная гипотрофия, бронхолегочная дисплазия и др.), обращали внимание на преждевременное половое развитие (появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков – до 10 лет), выясняли характер и уровень физических нагрузок [17; 33; 100]. Анализируя данные анамнеза, устанавливали наличие избыточного потребления поваренной соли (склонность к досаливанию уже приготовленной пищи), вредных привычек (употребление алкоголя, курение), приема некоторых лекарственных препаратов (амфетамины, прессорные препараты, стероиды и нестероидные противовоспалительные препараты, трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы и др.), наркотических средств и других стимуляторов. Собирали сведения о наследственной отягощенности по гипертонической болезни, другим ССЗ и сахарному диабету [33; 34; 93]. Основываясь на данных подходах, мы проанализировали жалобы детей основной группы до начала лечения (Таблица 3.1). Достоверных различий при исходном обследовании детей группы воздействия и группы сравнения не было.

Одними из ведущих являлись церебральные жалобы различной степени выраженности. Так, головная боль наблюдалась у 40 (93,0 ± 3,9%) пациентов группы воздействия и у 24 (96,0 ± 3,9%) детей группы сравнения. Она локализовалась преимущественно в височных и лобной областях. При этом ежедневно головная боль беспокоила 18 (26,5 ± 5,4%) пациентов с первичной АГ, цефалгии чаще 1 раза в неделю отмечены у 40 (58,8 ± 6,0 %) детей, чаще 1 раза в месяц – у 22 (32,4 ± 5,7%) пациентов.

Таблица 3.1 – Жалобы детей в основной группе

Жалобы	Основная группа (n=68)			
	Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ				
Головная боль (в височной области и затылочной области)	40	93,0±3,9	24	96,0±3,9
Головокружение	36	83,7±5,6	18	72,0±9,0
АБДОМИНАЛЬНЫЕ				
Тошнота	31	72,1±6,8	15	60,0±9,8
Рвота	2	4,7±3,2	1	4,0±3,9
АСТЕНОНЕВРОТИЧЕСКИЕ				
Повышенная утомляемость при физической нагрузке	35	81,4±5,9	17	68,0±9,3
Раздражительность, обидчивость	37	86,0±5,3	20	80,0±8,0
Позднее засыпание и ранее пробуждение	18	41,9±7,5	10	40,0±9,8
Ночные кошмары	8	18,6±5,9	5	20,0±8,0
Сногворение	3	7,0±3,9	0	0,0±0,0

Достоверных различий при исходном обследовании детей группы воздействия и группы сравнения не было (Таблица 3.1).

Головокружение при поступлении отмечали 36 (83,7 ± 5,6%) детей группы воздействия и 18 (72,0 ± 9,0%) пациентов группы сравнения.

Абдоминальные жалобы в виде тошноты до начала терапии наблюдались у 31 (72,1 ± 6,8%) пациента группы воздействия и у 15 (60,0 ± 9,8 %) подростков группы сравнения. Жалобы на рвоту до начала терапии имели место у 2 (4,7 ± 3,2%) детей группы воздействия и 1 (4,0 ± 3,9%) пациента группы сравнения.

Также у 40 ($93,0 \pm 3,9\%$) детей имели место астеноневротические жалобы. Так, повышенная утомляемость при физической нагрузке отмечалась у 35 ($81,4 \pm 5,9\%$) пациентов группы воздействия и 17 ($68,0 \pm 9,3\%$) детей группы сравнения. Раздражительность, обидчивость с одинаковой частотой отмечалась в обеих группах ($86,0 \pm 5,3\%$ и $80,0 \pm 8,0\%$ пациентов соответственно). Нарушение сна документировано у 29 ($67,4 \pm 7,1\%$) детей группы воздействия и 15 ($60,0 \pm 9,8\%$) пациентов группы сравнения. Позднее засыпание и ранее пробуждение с одинаковой частотой имело место в обеих группах ($41,9 \pm 7,5\%$ и $40,0 \pm 9,8\%$ пациентов соответственно). Ночные кошмары беспокоили 8 ($18,6 \pm 5,9\%$) пациентов группы воздействия и 5 ($20,0 \pm 8,0\%$) детей группы сравнения. Сногворение имело место только у пациентов группы воздействия – 3 ($7,0 \pm 3,9\%$) пациента.

Данные о продолжительности АГ у обследованных детей основной группы представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Продолжительность артериальной гипертензии у обследованных детей

Продолжительность АГ	Дети с первичной АГ (n=68)	
	Абс.	%, М±m
1 мес. – 6 мес.	41	60,3±5,9
6 мес. – 1 год	14	20,6±4,9
1 год – 2 года	9	13,2±4,1
2 года – 4 года	3	4,4±2,5
4 года – 6 лет	1	1,5±1,5

Как следует из Таблицы 3.2, продолжительность АГ у 41 ($60,3 \pm 5,9\%$) подростка составила от 1 месяца 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.

Результаты анализа течения беременности у матерей обследованных детей представлены в Таблице 3.3

Таблица 3.3 – Течение беременности у матерей обследованных детей

Признак	Основная группа (n=68)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Физиологическое течение беременности	23	33,8±5,7	32	76,2±6,6***
Патологическое течение беременности, в том числе:	45	66,2±5,7	10	23,8±6,6***
- гестоз 1 триместра;	32	47,1±6,1	8	19,0±6,1
- преэклампсия;	13	19,1±4,8	2	4,8±3,3
Железодефицитная анемия	21	30,9±5,6	2	4,8±3,3***
Артериальная гипертензия	38	55,9±6,0	5	11,9±5,0***
ОРВИ	8	11,8±3,8	2	4,8±3,3
Пиелонефрит	16	23,5±5,1	3	7,1±4,0*
Бактериальный кандидоз, ст. обострения	10	14,7±4,3	2	4,8±3,3
TORCH-инфекция (CMV, токсоплазмоз), репликативная фаза	2	2,9±2,0	0	0,0±0,0
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5	7,4±3,2	0	0,0±0,0

Примечания

- 1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с основной группой матерей детей с первичной лабильной АГ
 2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с основной группой матерей детей с первичной лабильной АГ
 3 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с основной группой матерей детей с первичной лабильной АГ

Как свидетельствуют данные Таблицы 3.3, беременность протекала физиологически у $33,8 \pm 5,7\%$ матерей пациентов с первичной лабильной АГ, что было статистически значимо реже ($p < 0,001$) в сравнении с матерями здоровых детей – $76,2 \pm 6,6\%$. Патологическое течение беременности в основной группе наблюдалось у 45 ($66,2 \pm 5,7\%$) матерей, что было статистически значимо чаще ($p < 0,001$) в сравнении с матерями детей в контрольной группе – 10 ($23,8 \pm 6,6\%$) женщин. У матерей пациентов основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,001$) в сравнении с матерями детей в контрольной группе во

время беременности наблюдалась железодефицитная анемия различной степени тяжести ($30,9 \pm 5,6\%$ и $4,8 \pm 3,3\%$ соответственно). Обращало внимание, что у матерей детей основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,001$), чем у матерей детей контрольной группы, во время беременности наблюдалась АГ ($55,9 \pm 6,0\%$ и $11,9 \pm 5,0\%$ соответственно). Острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита во время беременности в основной группе наблюдались у 16 ($23,5 \pm 5,1\%$) матерей, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с матерями детей контрольной группы – 3 ($7,1 \pm 4,0\%$) женщины. Все дети основной и контрольной групп родились доношенными.

Результаты анализа отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям у детей основной и контрольной группы представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Частота отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям у детей основной и контрольной группы

Отягощенная наследственность	Нозологические формы	Частота встречаемости			
		Основная группа (n=68)		Контрольная группа (n=42)	
		Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
По линии матери	АГ в возрасте до 40 лет	23	33,8±5,7	12	28,6±7,0
	Избыточный вес	9	13,2±4,1	3	7,1±4,0
	Сахарный диабет	7	10,3±3,7	2	4,8 ±3,3
По линии отца	АГ в возрасте до 40 лет	10	14,7±4,3	7	16,7±5,8
	Избыточный вес	7	10,3±3,7	4	9,5±4,5
	Сахарный диабет	5	7,4±3,2	3	7,1±4,0
ВСЕГО		61	89,7±3,7	31	73,8±6,8*
Отсутствует		7	10,3±3,7	11	26,2±6,8*

Примечание – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой

Как свидетельствуют данные Таблицы 3.4, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям статистически значимо чаще ($p < 0,05$) имела место у детей основной группы ($89,7 \pm 3,7\%$) в сравнении с контрольной группой – 31 ($73,8 \pm 6,8\%$) ребенок. У 39 ($57,4 \pm 6,0\%$) пациентов основной группы наследственность была отягощена по материнской линии: АГ в возрасте до 40 лет

имела место у 23 ($33,8 \pm 5,7\%$) человек, в контрольной группе – 12 ($28,6 \pm 7,0\%$) человек. Отягощенная наследственность по отцовской линии с одинаковой частотой наблюдалась в обеих группах ($32,4 \pm 5,7\%$ и $33,3 \pm 7,3\%$ соответственно). Статистически значимых различий в частоте регистрации АГ в возрасте до 40 лет по отцовской линии в основной и контрольной группах не было.

Одним из важных и информативных критериев состояния здоровья является физическое развитие, результаты оценки которого отражают всю совокупность факторов, влияющих на организм человека [57]. Как представлено в Таблице 3.5, среднее гармоничное физическое развитие наблюдалось у 16 ($30,2 \pm 7,0\%$) пациентов основной группы, что было статистически значимо реже ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой – 25 ($59,5 \pm 7,6\%$) детей.

Таблица 3.5 – Показатели физического развития детей основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 68)		Контрольная группа (n = 42)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Среднее, гармоничное	16	30,2±7,0	25	59,5±7,6**
Ниже среднего, гармоничное	6	8,8±3,4	2	4,8±3,3
Выше среднего, гармоничное	7	10,3±3,7	2	4,8±3,3
Среднее, дисгармоничное	8	11,8±3,9	6	14,3±5,4
Ниже среднего, дисгармоничное	7	10,3±3,7	2	4,8±3,3
Выше среднего, дисгармоничное	24	35,3±5,8	5	11,9±5,0**

Примечание – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой

Дисгармоничное физическое развитие выше среднего уровня за счет повышенной массы тела, высокого роста и широкой грудной клетки имело место у 24 ($35,3 \pm 5,8\%$) пациентов основной группы, что было статистически значимо чаще ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой – 5 ($11,9 \pm 5,0\%$) детей.

Анализ наличия вредных привычек показал, что в основной группе регулярно курили 10 ($14,7 \pm 4,7\%$) пациентов в контрольной группе – 3 ($7,1 \pm 4,0\%$) ребенка. Доказано, что механизмы атерогенного влияния курения приводят к повышению уровня липопротеидов низкой плотности, снижению уровня липопротеидов высокой плотности, активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, возникновению спазма коронарных сосудов [32].

Обращало внимание, что у 51 ($75,0 \pm 5,3\%$) пациента основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой (10 детей, $23,8 \pm 6,6\%$) имелись различные фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани. Так, в основной группе у 20 ($29,4 \pm 5,5\%$) чел. выявлены нарушения осанки различной степени, у 5 ($7,4 \pm 3,2\%$) чел. – плоскостопие, у 6 ($8,8 \pm 3,4\%$) чел. – диспластический рост зубов, у 10 ($14,7 \pm 4,3\%$) чел. – гипермобильность суставов, у 8 ($11,8 \pm 3,9\%$) чел. – миопия, спазм аккомодации, у 2 ($2,9 \pm 2,0\%$) чел. – кифоз. В контрольной группе у 5 ($50,0 \pm 15,8\%$) чел. диагностированы нарушения осанки различной степени, у 3 ($30,0 \pm 14,5\%$) чел. – диспластический рост зубов, у 2 ($20,0 \pm 12,6\%$) чел. – гипермобильность суставов.

При объективном осмотре у 24 ($35,3 \pm 5,8\%$) детей имели место повышенная масса тела, высокий рост. Повышение АД при первичном обращении наблюдалось у всех детей в группе воздействия и группе сравнения. При этом ежедневное повышение АД отмечено у 8 ($18,6 \pm 5,9\%$) пациентов группы воздействия и 4 ($16,0 \pm 7,3\%$) пациентов группы сравнения, повышение АД чаще 1 раза в неделю отмечены у 25 ($58,1 \pm 7,5\%$) пациентов группы воздействия и 15 ($60,0 \pm 9,8\%$) детей группы сравнения, чаще 1 раза в месяц – у 10 ($23,3 \pm 6,4\%$) пациентов группы воздействия и 6 ($24,0 \pm 8,5\%$) пациентов группы сравнения. Повышение АД возникало после переутомления, волнения, психоэмоционального стресса, реже – во время и после физической нагрузки, в покое. Тоны сердца у 62 ($91,2 \pm 3,4\%$) больных были звучными, у 6 ($8,8 \pm 3,4\%$) детей – умеренно ослабленными. У 22 ($32,4 \pm 5,7\%$) детей обращала внимание при аускультации тахикардия, у 64 ($94,1 \pm 2,9\%$) пациентов – систолический шум на верхушке сердца и в V точке.

По данным ЭхоКГ, признаки соединительнотканной дисплазии сердца (пролапс митрального клапана, дополнительные хорды и трабекулы левого желудочка, открытое овальное окно, а также их сочетание) имели 66 ($97,1 \pm 2,0\%$) пациентов с первичной АГ, при этом у 58 ($85,3 \pm 4,3\%$) детей структурные аномалии были множественными в виде сочетания пролапса клапанов и аномально расположенных хорд, митральной регургитации I-II степеней.

Средние показатели САД и ДАД в группе воздействия и группе сравнения представлены на Рисунке 3.1. До начала лечения средний показатель САД в группе воздействия составил $143 \pm 2,4$ мм.рт.ст., ДАД – $90 \pm 1,3$ мм.рт.ст.; в группе сравнения – САД $140 \pm 2,7$ мм.рт.ст., ДАД – $90 \pm 2,4$ мм.рт.ст.

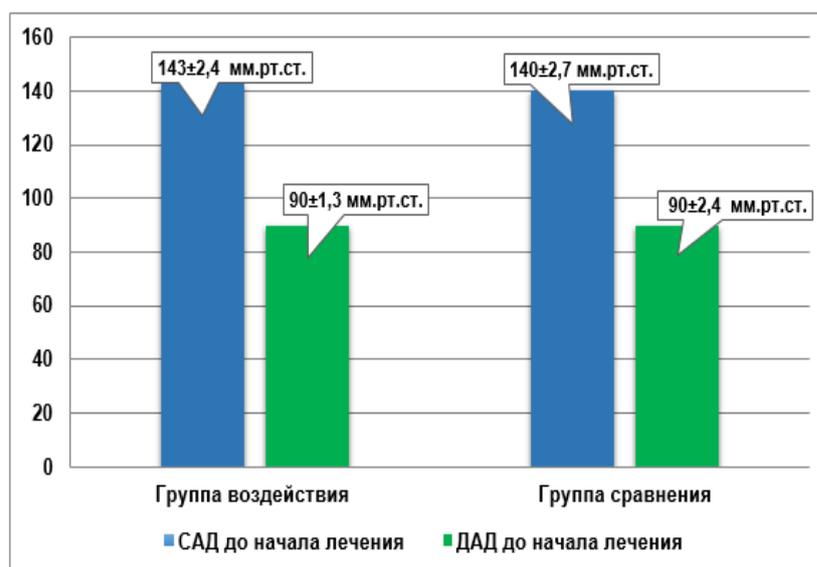


Рисунок 3.1 – Уровень артериального давления у детей в группе воздействия и группе сравнения до начала лечения

При проведении СМАД детям с первичной лабильной АГ выявлены следующие изменения, которые представлены на Рисунке 3.2 и 3.3

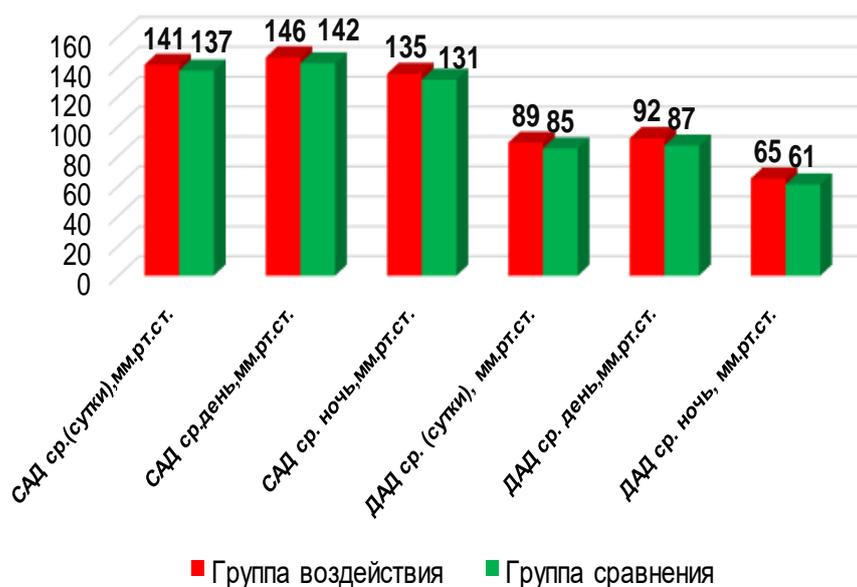


Рисунок 3.2 – Показатели систолического, диастолического артериального давления по данным СМАД у детей основной группы

Как следует из Рисунка 3.2, средние показатели САД 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). Средние показатели САД днем в группе воздействия были выше ($146 \pm 5,5$ мм рт.ст.), чем в группе сравнения – $142 \pm 5,4$ мм рт.ст. Средние показатели САД ночью в основной группе находились на одном уровне ($135 \pm 2,0$ мм рт.ст. и $131 \pm 3,0$ мм рт.ст. соответственно). Средние показатели ДАД в течение суток в группе воздействия составили $89 \pm 2,3$ мм рт.ст., в группе сравнения – $85 \pm 1,0$ мм рт.ст. Средние показатели ДАД днем в группе воздействия составили $92 \pm 8,5$ мм рт.ст., в группе сравнения – $87 \pm 3,2$ мм рт.ст. Среднее ДАД ночью в группе воздействия и группе сравнения находилось практически на одинаковом уровне ($65 \pm 1,6$ мм рт.ст. и $61 \pm 1,2$ мм рт.ст.).

У детей с эссенциальной АГ группу «dippers» САД составили 10 ($14,7 \pm 4,3\%$) пациентов, «non-dippers» САД – 58 ($85,3 \pm 4,3\%$) детей. 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.

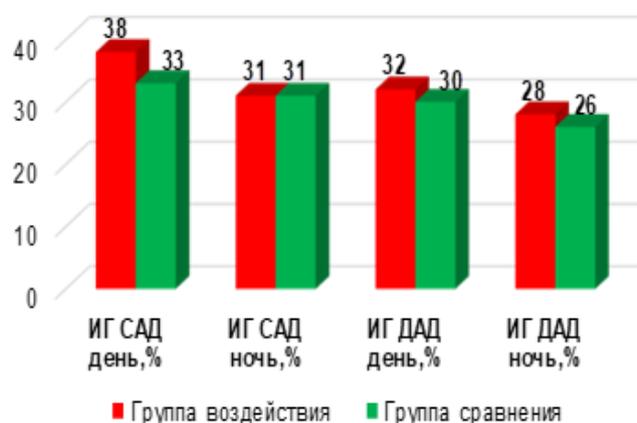


Рисунок 3.3 – Показатели индекса времени гипертензии у детей основной группы по данным СМАД

Как видно из Рисунка 3.3, ИГ САД днем в группе воздействия составил 38%, в группе сравнения – 33 %. ИГ САД ночью в группе воздействия и группе сравнения находился в пределах 31 %. ИГ ДАД днем в группе воздействия – 32 %, ИГ ДАД ночью в группе сравнения – 30%. ИГ ДАД ночью в группе воздействия составил 28%, в группе сравнения – 26%.

Вариабельность САД в дневное время превышала пороговое значение ($>15\%$) у 45 ($66,2 \pm 5,7\%$) пациентов основной группы (16-20%), у 23 ($33,8 \pm 5,7\%$) детей вариабельность САД днем находилась в пределах нормы. Вариабельность САД ночью у всех детей основной группы находилась в пределах от 4 до 11%, не превышая нормальные показатели ($<14\%$). Вариабельность ДАД днем превышала нормальные показатели ($>15\%$) у 40 ($58,8 \pm 6,0\%$) пациентов основной группы (16-18%), вариабельность ДАД в ночное время находилось в пределах нормы ($<12\%$). У детей контрольной группы вариабельность САД и ДАД днем находилась в пределах нормы (6-13%), вариабельность САД и ДАД в ночное время не превышала нормальные значения (5-10%).

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент Р., 16 лет, при поступлении в отделение детской кардиологии и кардиохирургии ИНВХ им.В.К. Гусака предъявлял жалобы на повышение артериального давления до 200/120 мм рт.ст, иногда до 150/100 мм рт.ст., головную

боль в височной области пульсирующего характера. Из анамнеза заболевания ребенка известно, что в течение последних 4-х лет регистрировалось повышенное артериальное давление (140-150/90 мм рт.ст.), головная боль в душном помещении. Не обследован. Лечения не получал. В ноябре 2019 года утром после пробуждения появилась головная боль в височной области, после подъема с постели появилась слабость, головокружение, «мелькание мушек» перед глазами, затем отмечался приступ потери сознания с судорожными подергиваниями конечностей, зарегистрированы цифры АД 200/110 мм рт.ст. Вызвана бригада скорой медицинской помощи (СМП), безсознательный период точно сказать не могут (со слов мамы, был без сознания до приезда СМП). Госпитализирован в стационар с диагнозом: транзиторное нарушение мозгового кровообращения? Гипертонический криз.

Ребенок от I беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 12 недель, артериальной гипертензии, I срочных физиологических родов. Масса тела при рождении 3400 г. Рос и развивался в соответствии с возрастом.

Семейный анамнез отягощен: у матери – хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, у отца с 18-летнего возраста гипертоническая болезнь.

При поступлении в стационар: состояние средней степени тяжести, обусловлено основным заболеванием. Правильного телосложения, удовлетворительного питания.

Оценка физического развития представлена в Таблице 3.6

Таблица 3.6 – Оценка физического развития пациента Р., 16 лет

Показатель	Значение	Процентиль
Масса тела, кг	81	90-97
Рост, см	192	>97
Окр. головы, см	57,0	25-75
Окр. гр., см	86,0	25-75

Как следует из Таблицы 3.6, физическое развитие у подростка выше среднего, дисгармоничное за счет высокого роста. Мальчик эмоционально лабилен, агрессивен. Кожные покровы смуглые, чистые. Слизистая ротовой полости чистая,

ЭхоКГ: камеры сердца не расширены. Формируется гипертрофия миокарда левого желудочка, толщина стенок в диастолу 1,14/1,17 см. Сократимость с гиперкинезом. ФВ – 77 %.

Суточное мониторирование артериального давления и холтеровское мониторирование электрокардиограммы: в течение времени наблюдения регистрировался синусовый ритм. ЧСС в течение суток в пределах возрастной нормы. ЧСС днем ср. – 100 уд/мин., ЧСС днем мин. – 60 уд/мин., ЧСС ночью ср. – 61 уд/мин., ЧСС ночью мин. – 51 уд/мин. Циркадный индекс – 1,63 (в норме). В течение суток субмаксимальная ЧСС достигнута (83% от максимально возможной для данного возраста). Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. Толерантность к нагрузке «средняя». Нагрузка не привела к возникновению ишемических изменений ЭКГ. Значимых изменений QT-интервала в течение суток не выявлено. Вариабельность ритма сердца сохранена. Соотношение высокочастотного и низкочастотного компонентов сбалансировано. Цифры ДАД днем характерны для гипотензии. Цифры САД днем в пределах нормы. Цифры ДАД ночью в пределах нормы. По цифрам САД ночью можно предположить гипертензию. «Индексы нагрузки давлением» САД днем в пределах нормы. «Индексы нагрузки давлением» САД ночью характерны для гипертензии (индекс гипертензии – 49%). Снижение САД ночью недостаточное. Снижение ДАД ночью в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование надпочечников: в проекции надпочечников дополнительных образований не выявлено. Визуализируется левый надпочечник размерами 18x16 мм, однородной структуры.

По данным мультисрезовой компьютерной томографии объемная и очаговая патология головного мозга не выявлена.

МРТ головного мозга с ангиографией: описаны изменения гипофиза, которые могут быть обусловлены кистой кармана Ратке с мукоидным содержимым либо последствиями перенесенного ранее процесса (в виде обызвествления?), микроаденома менее вероятна, изменения требуют наблюдения.

Подросток консультирован неврологом: в связи с изменениями на МРТ головного мозга (кистома кармана Ратке с мукоидным содержимым либо последствиями перенесенного ранее процесса (в виде обызвествления?), микроаденома менее вероятна, требуют наблюдения), рекомендована консультация нейрохирурга.

Консультация нейрохирурга: рекомендованы МРТ-контроль через 6-12 мес., консультация эндокринолога. Вторичный генез АГ исключен.

Консультирован эндокринологом: на момент осмотра данных в пользу патологии щитовидной железы, надпочечников у ребенка нет.

Консультация окулиста: на глазном дне сужены артерии. ДЗН ровные, границы четкие. Смешанный астигматизм, ангиопатия сетчатки ОУ.

Дуплексное сканирование сосудов почек: эхопризнаки добавочного верхнеполярного сосуда справа. Выявлены гемодинамически значимые нарушения кровотока в почках: высокие линейные скорости кровотока и повышенные индексы сопротивления.

Мальчик консультирован ангиохирургом: добавочная артерия правой почки. Показано проведение ангиографии сосудов почек.

Ангиография почечных артерий: гемодинамически значимого окклюзионно-стенотического поражения не выявлено.

На основании данных лабораторных и инструментальных методов исследования ребенку выставлен диагноз: первичная артериальная гипертензия, 2 степень, высокий риск. ХСН₀

Заключая данную главу, следует отметить, что повышение АД при первичном обращении наблюдалось у всех детей основной группы. Продолжительность АГ составляла от 1 месяца до 6 месяцев более чем у половины ($60,3 \pm 5,9\%$) пациентов, у четверти детей ($20,6 \pm 4,9$) – от 6 месяцев до 1 года. У $57,4 \pm 6,0\%$ пациентов основной группы наследственность была отягощена по материнской линии. Обращало внимание, что у матерей детей основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,001$), чем у матерей детей контрольной группы, во время беременности наблюдалась АГ ($55,9 \pm 6,0\%$ и

11,9 ± 5,0% соответственно). По данным СМАД средние показатели САД за сутки имели одинаковые значения в обеих группах (143 мм.рт.ст. и 140 мм.рт.ст. соответственно). Средние показатели ДАД в течение суток в группе воздействия и группе сравнения находились практически на одном уровне (89 мм.рт.ст. и 87 мм.рт.ст. соответственно). ИГ САД и ДАД в течении суток был выше 25 %, но не превышал 49%, в связи с чем у детей основной группы имела место лабильная АГ. У детей с первичной АГ группу «non-dippers» САД составили 58 (85,3) пациентов, ДАД – 15 (22,0%) детей. У 38 (91,0%) детей контрольной группы СИ САД и у 42 (97,6%) СИ ДАД был выше 10,0%, но не превышал 19,0%, в связи с чем дети этой группы отнесены к категории «dippers». Вариабельность САД в дневное время превышала пороговое значения (>15%) у 45 (66,2 ± 5,7%) пациентов основной группы (16-20%), вариабельность ДАД днем (>15%) диагностирована у 40 (58,8 ± 6,0%) пациентов, вариабельность ДАД в ночное время находилась в пределах нормы (<12%). Таким образом, СМАД позволило повысить качество диагностики клинических форм АГ, выявить особенности суточного индекса, вариабельности АД, исключить гипердиагностику АГ.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА, СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D, АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КРОВИ И МОЧИ, РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН- АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1 Показатели психоэмоционального статуса

Одной из причин нарушения регуляции АД является длительное и чрезмерное психоэмоциональное напряжение, возникающее в условиях стрессовой ситуации [81]. Основным в патогенезе при эмоциональном стрессе является окислительный, или так называемый оксидантный фактор, – стресс-накопление в тканях свободных радикалов, ведущих к свободному перекисному окислению липидов мембран различных клеток, особенно нейронов головного мозга [81]. При этом в центральной нервной системе, особенно в структурах лимбико-ретикулярного комплекса мозга, происходит изменение чувствительности нейронов к нейромедиаторам и олигопептидам. Это, в свою очередь, приводит к формированию «застойного» эмоционального возбуждения в коре головного мозга, ведущего к стойкому нарушению механизмов саморегуляции АД, обновлению слизистых оболочек пищеварительного тракта и проницаемости соединительнотканых мембран в различных органах. В механизмах эмоционального стресса принимают участие оксид азота, дефицит которого под влиянием нейромедиаторов обуславливает сужение кровеносных сосудов, вследствие чего формируется АГ и нарушаются функции сердца, почек и других органов.

Результаты оценки психоэмоционального статуса по данным опросника В.В.Седнева представлены в Таблице 4.1

Таблица 4.1 – Показатели психоэмоционального статуса детей в основной и контрольной группах по данным опросника В.В. Седнева

Показатель	Основная группа (n=68)		Контрольная группа (n=42)	
	А б с.	%, M±m	А б с.	%, M±m
Конфликтность	62	91,2±3,4	25	59,5±7,6**
Уровень тревоги выше среднего	52	76,5±5,1	12	28,6±7,0***
Диссомния	44	64,7±5,8	15	35,7±7,4**
Уровень астении выше среднего	40	58,8±6,0	10	23,8±6,6**
Уровень депрессии выше среднего	51	75,0±5,3	11	26,2±6,8***

Примечания

- 1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой
- 2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой
- 3 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой

Как следует из Таблицы 4.1, у пациентов основной группы статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявляли различные нарушения психоэмоционального статуса, при этом средние значения баллов у здоровых детей находились в зоне ниже 12 баллов, что свидетельствовало о низкой степени выраженности данных изменений.

Конфликтность статистически значимо чаще ($p < 0,01$) наблюдали у пациентов основной группы – 62 (91,2 ± 3,4%) больных в сравнении с контрольной группой – 25 (59,5 ± 7,6%) детей. Подростковый возраст рассматривается как тяжелый, кризисный период, сопровождающийся повышенным стрессом, тревожностью, неустойчивой психикой (конфликтностью) [36].

Повышенная тревожность средней (от 12 до 15 баллов) и высокой (от 16 до 20 баллов) степени выраженности имела место у 52 (76,5 ± 5,1%) пациентов основной группы что было статистически значимо чаще ($p < 0,001$) в сравнении с

контрольной группой – 12 ($28,6 \pm 7,0\%$) детей. Это объясняется тем, что в подростковом периоде отмечается нестабильность в эмоциональной сфере, быстрая возбудимость, частая смена настроения, склонность к повышенной реактивности, тревожности, обидам, переживаниям. Все это влечет за собой повышенную стрессовую нагрузку [69; 77].

Нарушения сна в виде позднего засыпания, раннего пробуждения, сногворения, ночных кошмаров наблюдались в основном средней (от 12 до 15 баллов) степени выраженности статистически значимо чаще ($p < 0,01$) регистрировали у пациентов основной группы – 44 ($64,7 \pm 5,8\%$) больных в сравнении с контрольной группой – 15 ($35,7 \pm 7,4\%$) детей.

Астенический синдром статистически значимо чаще ($p < 0,01$) констатировали у пациентов основной группы – 40 ($58,8 \pm 6,0\%$) пациентов в сравнении с контрольной группой – 10 ($23,8 \pm 6,6\%$) обследованных.

Признаки явной и скрытой депрессии низкой степени выраженности (до 12 баллов) статистически значимо чаще ($p < 0,001$) выявляли в основной группе – 51 ($75,0 \pm 5,3\%$) пациентов в сравнении с контрольной группой – 11 ($26,2 \pm 6,8\%$) детей. Данные изменения у подростков могут привести к суицидальным попыткам, т.к. в данный возрастной период происходит полная перестройка организма, изменяется гормональный фон, возникают психические изменения [69; 77].

Результаты оценки психоэмоционального статуса детей основной и контрольной групп по данным ЦТЛ представлены в Таблице 4.2: у 50 ($73,5 \pm 5,4\%$) пациентов основной группы выявлены высокие значения гетерономности (по шкале гетерономности от 0 до +9,8 баллов), что указывает на пассивность, склонность к зависимости от окружающих, повышенную чувствительность, ранимость этих детей. В то же время у здоровых сверстников обсуждаемый показатель регистрировали достоверно реже ($16,7 \pm 5,8\%$ детей, $p < 0,001$).

Таблица 4.2 – Показатели психоэмоционального статуса детей основной и контрольной групп по данным ЦТЛ

Показатель	Основная группа (n=68)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Гетерономность:				
- пассивность	50	73,5±5,4	7	16,7±5,8***
- активность	18	26,5±5,4	35	83,3±5,8***
Концентричность:				
- интровертированность	39	57,4±6,0	18	42,9±7,6
- экстравертированность	29	42,6±6,0	24	57,1±7,6
Баланс личностных свойств:				
- противоречивость	49	72,1±5,4	15	35,7±7,4**
- сбалансированность	19	27,9±5,4	27	64,3±7,4**
Работоспособность:				
- низкая	35	51,5±6,1	7	16,7±5,8**
- средняя	23	33,8±5,7	15	35,7±7,4
- высокая	10	14,7±4,3	20	47,6±7,7
Уровень стресса:				
- низкий	24	35,3±5,8	20	47,6±7,7
- средний	12	17,6±4,6	14	33,3±7,3
- высокий	32	47,1±6,1	8	19,0±6,1**

Примечания

- 1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой
- 2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой
- 3 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой

Высокие значения концентричности (по шкале концентричности от 0 до +9,8 баллов), свидетельствующие об интровертированности личности – сосредоточенности ребенка лишь на своих внутренних проблемах констатированы у 39 (57,4 ± 6,0%) пациентов основной группы и у 18 (42,9 ± 7,6 %) детей контрольной группы. Признаки экстраверсии (открытость, активный интерес окружением как объектом воздействия или источником получения помощи) имели место у 42,6 ± 6,0% больных основной и 57,1 ± 7,6 % детей контрольной групп.

Наличие противоречивости характера, неустойчивости личностных свойств (по шкале БЛС от 0 до +9,8 баллов) статистически значимо чаще ($p < 0,01$) констатировано у пациентов основной группы – 49 ($72,1 \pm 5,4$ %) больных в сравнении с контрольной группой – 15 ($35,7 \pm 7,4\%$) детей.

Обращало внимание достоверно более частое снижение работоспособности различной степени выраженности. При этом низкий уровень работоспособности статистически значимо чаще ($p < 0,01$) констатирован у больных основной группы – 35 ($51,5 \pm 6,1$ %) пациентов в сравнении с контрольной группой – 7 ($16,7 \pm 5,8$ %) детей.

Следует отметить, что у детей основной группы имело место состояние хронического стресса, при этом у 32 ($47,1 \pm 6,1\%$) пациентов зарегистрирован высокий уровень хронического стрессового состояния. В контрольной группе состояние хронического стресса наблюдалось статистически значимо реже – 8 ($19,0 \pm 6,1\%$, $p < 0,01$) детей.

Показатели исходного вегетативного тонуса организма у детей основной и контрольной групп представлены в Таблице 4.3

Таблица 4.3 – Показатели исходного вегетативного тонуса организма у детей основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=68)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
- симпатикотония	30	44,1±6,0	9	21,4±6,3*
- парасимпатикотония	28	41,2±6,0	8	19,0±6,1*
- нормотония	10	14,7±4,3	25	59,5±7,6***

Примечания

1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой

2 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой

Как следует из Таблицы 4.3, симпатикотония статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдается у пациентов основной группы – 30 ($44,1 \pm 6,0\%$) больных в сравнении с контрольной группой – 9 ($21,4 \pm 6,3\%$) детей.

Парасимпатикотония статистически значимо чаще ($p < 0,05$) имела место у 28 ($41,2 \pm 6,0\%$) пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой – 8 ($19,0 \pm 6,1\%$).

Нормотония статистически значимо реже ($p < 0,001$) наблюдалась у детей основной группы в сравнении с контрольной ($14,7 \pm 4,3\%$ и $59,5 \pm 7,6\%$ детей соответственно).

Из вышесказанного можно сделать вывод, что в результате оценки психоэмоционального статуса по данным опросника В.В. Седнева конфликтность статистически значимо чаще ($p < 0,01$) наблюдалась у пациентов основной группы – $91,2 \pm 3,4\%$ больных, в сравнении с контрольной группой – $59,5 \pm 7,6\%$ детей. Повышенная тревожность имела место у $76,5 \pm 5,1\%$ пациентов основной группы, что было статистически значимо чаще ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой – $28,6 \pm 7,0\%$. Нарушения сна статистически значимо чаще ($p < 0,01$) регистрировали у пациентов основной группы ($64,7 \pm 5,8\%$ больных) в сравнении с контрольной группой ($35,7 \pm 7,4\%$ детей). По данным ЦТЛ у $73,5 \pm 5,4\%$ пациентов основной группы выявлены высокие значения гетерономности. Высокие значения концентричности статистически значимо чаще ($p < 0,05$) констатированы в основной группе – $57,4 \pm 6,0\%$ пациентов в сравнении с контрольной группой ($42,9 \pm 7,6\%$ детей). Признаки экстраверсии имели место у $42,6 \pm 6,0\%$ больных основной и $57,1 \pm 7,6\%$ детей контрольной групп ($p < 0,05$). Наличие противоречивости характера, неустойчивости личностных свойств статистически значимо чаще ($p < 0,001$) констатировано у пациентов основной группы ($72,1 \pm 5,4\%$ больных) в сравнении с контрольной группой $35,7 \pm 7,4\%$ детей. Низкий уровень работоспособности статистически значимо чаще ($p < 0,01$) констатирован у больных основной группы ($51,5 \pm 6,1\%$ и $16,7 \pm 5,8\%$ детей соответственно). У $47,1 \pm 6,1\%$ пациентов зарегистрирован высокий уровень хронического стрессового состояния. По данным исходного вегетативного тонуса у детей с первичной лабильной АГ в сравнении с контрольной группой преобладала симпатикотония ($44,1 \pm 6,0\%$ и $21,4 \pm 6,3\%$ детей соответственно, $p < 0,05$).

4.2 Содержание витамина D у детей с первичной лабильной артериальной гипертензией

На сегодняшний день доказано, что витамин D может оказывать влияние на АД с помощью нескольких механизмов. Содержание 25(OH)D как в сыворотке, так и в плазме крови является информативным показателем обеспеченности организма витамином D [58; 78; 122-124]. Результаты оценки содержания витамина D в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп представлены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Результаты оценки содержания витамина D в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=68)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
30-100 нг/мл	13	19,1±4,8	33	78,6±6,3***
21-29 нг/мл	22	32,4±5,7	5	11,9±5,0*
11-20 нг/мл	26	38,2±5,9	3	7,1±4,0***
< 10 нг/мл	7	10,3±3,7	1	2,4±2,4*

Примечания

1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой

2 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой

Нормальное содержание кальцидиола (30-100 нг/мл) в сыворотке крови наблюдалось у 13 ($19,1 \pm 4,8$) пациентов основной группы, что было статистически значимо реже ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой – 33 ($78,6 \pm 6,3\%$) ребенка. Недостаточность (21-29 нг/мл) 25(OH)D в сыворотке крови статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдалась у пациентов основной группы – 22 ($32,4 \pm 5,7\%$) подростка в сравнении с контрольной группой – 5 ($11,9 \pm 5,0\%$) детей. Дефицит (11-20 нг/мл) кальцидиола в сыворотке крови статистически значимо чаще ($p < 0,001$) наблюдался у пациентов основной группы –

26 ($38,2 \pm 5,9\%$) больных в сравнении с контрольной группой – 3 ($7,1 \pm 4,0\%$) детей. Выраженный дефицит (<10 нг/мл) 25(OH)D в сыворотке крови статистически значимо чаще ($p < 0,05$) имел место у пациентов основной группы – 7 ($10,3 \pm 3,7\%$) подростков в сравнении с контрольной группой – 1 ($2,4 \pm 2,4\%$) детей.

Содержание кальцидиола в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп в зависимости от пола представлены на Рисунке 4.1

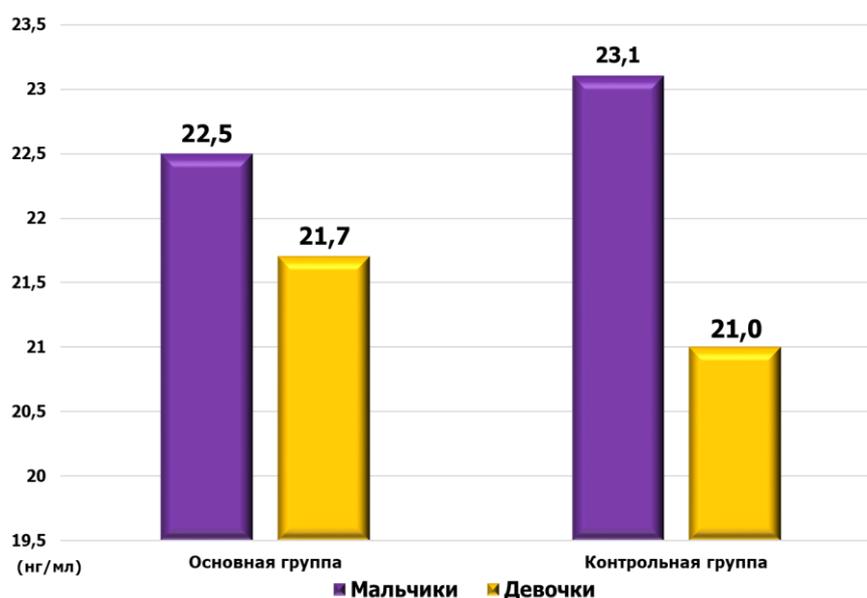


Рисунок 4.1 – Содержание витамина D в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп в зависимости от пола

Как следует из Рисунка 4.1, недостаточность витамина D преобладала у мальчиков как в основной, так и в контрольной группе, не достигая, однако, степени достоверности.

Данные о среднем содержании витамина D в зависимости от возраста представлены в Таблице 4.5: у детей младшего школьного возраста (6-10 лет) основной группы среднее содержание 25(OH)D в сыворотке крови находилось на уровне 16,7 нг/мл, не достигая, однако, степени достоверности в сравнении с контрольной группой (22,8 нг/мл). В основной группе у детей среднего школьного возраста (11-14 лет) уровень кальцидиола в сыворотке крови составлял 20,2 нг/мл, не достигая, однако, степени достоверности в сравнении с контрольной группой (36,8 нг/мл). У детей старшего школьного возраста (15-18 лет) основной

группы среднее содержание 25(OH)D в сыворотке крови соответствовало недостаточности (23,0 нг/мл), не достигая, однако, степени достоверности в сравнении с контрольной группой (19,5 нг/мл).

Таблица 4.5 – Среднее содержание витамина D в зависимости от возраста

Возраст (полных лет)	Основная группа (n=68)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	25(OH)D, нг/мл	Абс.	25(OH)D, нг/мл
6-10	3	16,7	4	29,8
11-14	20	20,2	15	36,8
15-18	45	23,0	23	19,5

Мы также оценили уровень 25(OH)D в зависимости от степени тяжести АГ. Согласно полученным данным, величина САД и ДАД у пациентов основной группы свыше 140/90 мм рт.ст. соответствовала сывороточной концентрации 25(OH)D 17 нг/мл и ниже, показатели САД и ДАД свыше 135/85 мм рт.ст. соответствовали сывороточной концентрации 25(OH)D 23 нг/мл и ниже. При уровне 25(OH)D в сыворотке крови более 37 нг/мл цифры САД и ДАД находятся в пределах нормы (110-120/70-80 мм рт.ст.)

Проведенный нами корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил наличие прямой сильной обратной связи (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между уровнем АД и степенью снижения 25(OH)D: дефицит ($r = - 0,999$), недостаточность ($r = - 0,974$).

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что у детей с первичной лабильной АГ статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявлены изменения в содержании витамина D в сыворотке крови: недостаточность 25(OH)D статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдалась у пациентов основной группы ($32,4 \pm 5,7\%$) в сравнении с контрольной группой ($11,9 \pm 5,0\%$ детей). Дефицит кальцидиола в сыворотке статистически значимо чаще ($p < 0,001$) наблюдался у $38,2 \pm 5,9\%$ пациентов основной группы в сравнении

с контрольной группой ($7,1 \pm 4,0\%$ детей). Выраженный дефицит (<10 нг/мл) 25(OH)D в сыворотке крови статистически значимо чаще ($p < 0,05$) имел место у пациентов основной группы (7 подростков, $10,3 \pm 3,7\%$) в сравнении с контрольной группой (1 ребенок, $2,4 \pm 2,4\%$). Недостаточность витамина D преобладала у мальчиков как в основной, так и в контрольной группе, не достигая, однако, степени достоверности. Проведенный нами корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил наличие прямой сильной обратной связи (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между уровнем АД и степенью снижения 25(OH)D: дефицит ($r = -0,999$), недостаточность ($r = -0,974$).

4.3 Аминокислотный состав крови и мочи

Дефект ферментов на различных этапах трансформации веществ может приводить к накоплению аминокислот и их продуктов превращения, оказывать отрицательное влияние на состояние организма [2; 24; 71]. К факторам, обуславливающим изменение спектра аминокислот крови при АГ, относится интенсификация белкового обмена, наступающая в связи с гиперфункцией некоторых подкорково-корковых структур, сердечно-сосудистой системы, надпочечных желез, печени и почек [27; 30]. Причиной нарушения белкового обмена при АГ является гипоксия и ацидоз, усиливающиеся при избытке катехоламинов. Изменения аминокислотного профиля при сердечно-сосудистых заболеваниях проявляются на ранних стадиях и могут иметь прогностическое значение [2; 89-91].

Данные об аминокислотном содержании крови и мочи представлены в Таблице 4.6 и 4.7.

Таблица 4.6 – Повышенное содержание аминокислот в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп

Аминокислота	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	Абс	%, M±m	Абс	%, M±m
Аланин	5	25,0±9,7	0	0,0±0,0*
Аргинин	1	5,0±4,9	0	0,0±0,0
Аспартат	6	30,0±10,2	0	0,0±0,0*
Валин	5	25,0±9,7	1	5,0±4,9
Гистидин	7	35,0±10,7	0	0,0±0,0**
Глутамин	1	5,0±4,9	0	0,0±0,0
Глутамат	4	20,0±8,9	0	0,0±0,0*
Лейцин/ Изолейцин	5	25,0±9,7	0	0,0±0,0*
Лизин	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Метионин	6	30,0±10,2	0	0,0±0,0*
Орнитин	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Пролин	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Серин	2	10,0±6,7	0	0,0±0,0
Таурин	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Тирозин	3	15,0±8,0	0	0,0±0,0*
Треонин	1	5,0±4,9	0	0,0±0,0
Триптофан	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Фенилаланин	4	20,0±8,9	0	0,0±0,0*

Примечания

1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой

2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой

Как следует из Таблицы 4.6, при проведении исследования выявлено статистически значимое различие аминокислотного профиля крови в основной и контрольной группах. Так, у пациентов основной группы в сыворотке крови статистически значимо чаще наблюдалось 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, $p < 0,05$).

Таблица 4.7 – Повышенная экскреция аминокислот с мочой у детей основной и контрольной групп

Аминокислота	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	Экскреция АК		Экскреция АК	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Аланин	11	55,0±11,1	2	10,0±6,7**
Аргинин	2	10,0±6,7	0	0,0±0,0
Аспаргат	10	50,0±11,2	0	0,0±0,0***
Валин	20	100,0±0,0	1	5,0±4,9***
Гистидин	15	75,0±9,7	4	20,0±8,9***
Глутамин	4	20,0±8,	0	0,0±0,0
Глутамат	13	65,0±10,7	0	0,0±0,0***
Лейцин/ Изолейцин	12	60,0±11,0	0	0,0±0,0***
Лизин	6	30,0±10,2	0	0,0±0,0*
Метионин	7	35,0±10,7	0	0,0±0,0**
Орнитин	7	35,0±10,7	0	0,0±0,0**
Пролин	13	65,0±10,7	0	0,0±0,0***
Серин	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Таурин	7	35,0±10,7	1	5,0±4,9*
Тирозин	9	45,0±11,1	1	5,0±4,9**
Треонин	1	5,0±4,9	0	0,0±0,0
Триптофан	4	20,0±8,9	0	0,0±0,0
Фенилаланин	11	55,0±11,1	0	0,0±0,0***

Примечания

- 1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой
- 2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой
- 3 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой

При проведении исследования выявлено статистически значимое различие аминокислотного профиля мочи в основной и контрольной группах (Таблица 4.7). Повышенная экскреция аминокислот с мочой статистически значимо чаще регистрировалась у детей с первичной лабильной АГ в сравнении со здоровыми сверстниками: 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, $p < 0,001$), валина ($100,0\%$ и $5,0 \pm 4,9\%$ соответственно, $p < 0,001$), гистидина ($75,0 \pm 9,7\%$ и

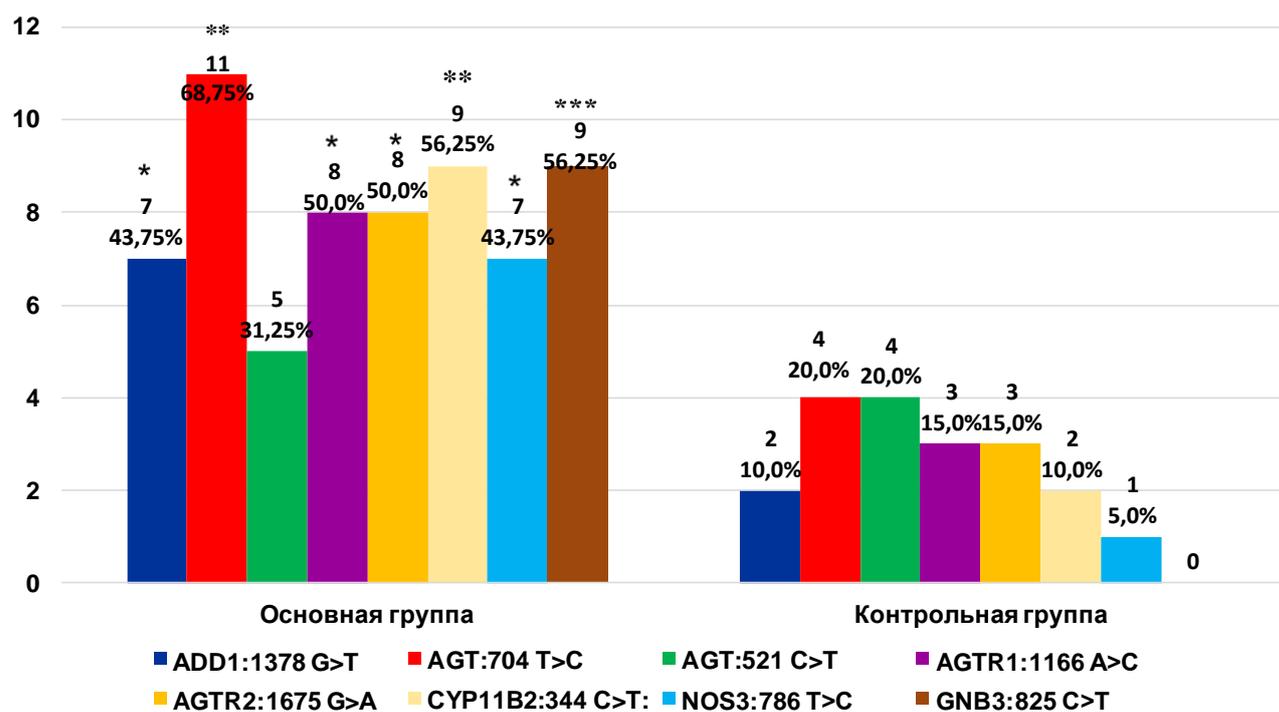
20,0 ± 8,9% соответственно, $p < 0,001$), глутамата (65,0 ± 10,7% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$), лейцина (60,0 ± 11,0% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$), пролина (60,0 ± 11,0% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$), орнитина (35,0 ± 10,7% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,01$), таурина (35,0 ± 10,7% и 5,0 ± 4,9% соответственно, $p < 0,05$), фенилаланина (55,0 ± 11,1% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$).

Таким образом, аминокислотный профиль детей с первичной лабильной АГ имел отличия в сравнении со здоровыми сверстниками. Повышенная экскреция аминокислот с мочой статистически значимо чаще регистрировалась у детей с эссенциальной лабильной АГ в сравнении со здоровыми сверстниками: аланина (55,0 ± 11,1% и 10,0 ± 6,7% соответственно, $p < 0,01$), аспартата (50,0 ± 11,2% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$), валина (100,0% и 5,0 ± 4,9% соответственно, $p < 0,001$), гистидина (75,0 ± 9,7% и 20,0 ± 8,9% соответственно, $p < 0,001$), глутамата (65,0 ± 10,7% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$), лейцина (60,0 ± 11,0% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$), пролина (60,0 ± 11,0% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$), орнитина (35,0 ± 10,7% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,01$), таурина (35,0 ± 10,7% и 5,0 ± 4,9% соответственно, $p < 0,05$), фенилаланина (55,0 ± 11,1% и 0,0 ± 0,0% соответственно, $p < 0,001$).

4.4 Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии первичной артериальной гипертензии

Механизмы, вовлекаемые в развитие первичной АГ и участвующие в процессе ее первичной компенсации, многообразны [3; 10].

При изучении представительства генотипов и аллелей полиморфизма генов РААС у обследованных детей с учетом наследственного анамнеза по АГ обнаружены достоверные различия (Рисунок 4.2)



Примечания

- 1 – * ($p < 0,05$) различие достоверно в сравнении с контрольной группой
 2 – ** ($p < 0,01$) различие достоверно в сравнении с контрольной группой
 3 – *** ($p < 0,001$) различие достоверно в сравнении с контрольной группой

Рисунок 4.2 – Изменение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей основной и контрольной групп

Как видно из Рисунка 4.2, у 7 (43,8 ± 12,4%) пациентов основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой – 2 (10,0 ± 6,7%) подростков выявлены изменения в гене ADD1:1378 G>T: выявлена аллель T. У больных с данными изменениями повышается риск развития соль-чувствительной формы гипертензии. При назначении терапии пациентам с G/T-генотипами следует учитывать тот факт, что блокаторы кальциевых каналов могут быть не эффективны, положительная динамика наблюдается при лечении тиазидными диуретиками.

В гене AGT:704 T>C наблюдались следующие изменения: у 11 (68,8 ± 11,6%) больных основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой (4 чел., 20,0 ± 8,9%) выявлена аллель C, что в дальнейшем может привести к развитию поражений органов-мишеней: гипертрофии

миокарда левого желудочка, поражению сонных артерий [10]. Доказано, что полиморфизм AGT:704 T>C повышает риск развития инфаркта миокарда у пациентов с многососудистым поражением венечных артерий и ишемической болезнью сердца [10]. У пациентов с данным нуклеотидным вариантом существует повышенный риск развития нефрита с прогрессирующим снижением почечных функций и развитием хронической почечной недостаточности [15]. При сравнении частоты аллелей и генотипов гена AGT:704 T>C у детей и подростков с разной степенью тяжести АГ (по данным СМАД) отмечено достоверное увеличение частоты аллеля Т при стабильной форме артериальной гипертензии [10]. Г.И. Образцовой и соавт. [54] установлена связь между носительством аллеля Т и более высоким уровнем АД. Согласно результатам наших исследований, при исследовании полиморфных вариантов гена ангиотензина у детей с АГ с отягощенным семейным анамнезом по АГ также отмечено преобладание аллеля Т.

У 5 ($31,3 \pm 11,6\%$) пациентов основной группы и (4 чел., $20,0 \pm 8,9\%$) контрольной группы выявлена гетерозиготная форма полиморфизма AGT:521 C>T с преобладанием аллеля Т. Отмечено достоверное увеличение частоты генотипа Т/Т у детей, в семьях которых родственники II степени родства страдали АГ (по сравнению с детьми, у дедушек и бабушек которых было нормальное АД).

Аналогичный анализ мы провели в гене AGTR1:1166 A>C: у 8 ($50,0 \pm 12,5\%$) пациентов основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой (3 чел., $15,0 \pm 8,0\%$) выявлен А/С-генотип, ассоциированный с АГ (изменение функциональной активности рецептора). У пациентов с указанным полиморфизмом повышается риск нарушений регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки. Так, при сахарном диабете риск развития данных изменений повышается в 3,6 раза, наблюдается 2-кратное повышение риска развития диабетической нефропатии, прогрессирование интерстициального нефрита до стадии хронической почечной недостаточности [3]. Нарушения сосудистого тонуса различной степени выраженности по данным СМАД в нашем исследовании имели 7 ($43,8 \pm 12,4\%$) детей с лабильной АГ. У 8

(50,0%) детей в AGTR1:1166 A>C выявлен A/A-генотип, не ассоциированный с АГ. При анализе частоты аллелей и распределения генотипов полиморфизма AGTR1:1166 A>C в группе детей с АГ с учетом наследственной предрасположенности к АГ и ишемической болезни сердца установлено, что у детей, имеющих родственников с АГ и ишемической болезнью сердца, в AGTR1:1166 A>C выявлен A/A-генотип, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у детей без отягощенного семейного анамнеза.

У 8 ($50,0 \pm 12,5\%$) пациентов основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой (3 чел. $15,0 \pm 8,0\%$) при анализе AGTR2:1675 G>A гена выявлен G/A-генотип, ассоциированный с АГ, повышающей риск развития ишемической болезни сердца.

У 9 ($56,3 \pm 12,4\%$) детей основной группы статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой (2 чел., $10,0 \pm 6,7\%$, $p < 0,01$) наблюдались изменения в гене CYP11B2:344 C>T: преобладала аллель Т, которая ассоциирована с развитием АГ (увеличение экспрессии гена, повышение базальной продукции альдостерона). Пациенты с C/T-генотипом имеют более высокий риск развития и прогрессирования почечной недостаточности. Описана ассоциация C/T-генотипа с увеличением массы миокарда и дилатацией полости левого желудочка [18].

У 9 ($56,3 \pm 12,4\%$) больных нами обнаружены изменения в гене GNB3:825 C>T: преобладала аллель Т, что может приводить к изменению структуры белка и его функциональной активности. Данные изменения ассоциированы с низкой активностью ренина при АГ [18]. У пациентов повышается риск развития постпрандиального дистресс-синдрома, гипертрофии миокарда левого желудочка, при сахарном диабете 2-го типа повышается риск формирования диабетической нефропатии [3]. У 7 ($43,8 \pm 12,4\%$) пациентов основной группы и у всех здоровых детей изменений в гене GNB3:825 C>T не выявлено.

У 7 ($43,8 \pm 12,4\%$) больных основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой (1 чел., $5,0 \pm 4,9\%$) пациентов выявлены изменения в гене NOS3:786 T>C: выявлено преобладание аллеля С, в

результате чего в данной группе детей существует повышенный риск коронароспазма, вазоспастической стенокардии, инфаркта миокарда, увеличения тонуса венечных артерий [10].

Проведенное исследование свидетельствует о существенном вкладе генетических факторов в развитие и становление первичной АГ у детей. Полиморфизм генов РААС статистически значимо чаще наблюдался у детей с первичной АГ в сравнении со здоровыми сверстниками. Преобладающими полиморфными генами у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией являются Преобладающими полиморфными генами у подростков с первичной АГ являлись ген 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, $p < 0,001$).

Таким образом, указанные изменения чаще констатировали у пациентов с наследственной отягощенностью по АГ и ишемической болезни сердца. Это дает основание предполагать, что при своевременном исследовании полиморфизма генов можно осуществить подбор адекватной лечебной тактики и добиться снижения прогрессирования АГ и риска развития осложнений.

4.5 Основные причины снижения качества жизни у детей с первичной лабильной артериальной гипертензией

Прогностическую способность методики комплексной оценки КЖ детей с АГ оценили с участием 267 испытуемых (202 мальчика и 65 девочек) 10-18 лет, из которых 225 пациентов (170 мальчиков и 55 девочек) имели верифицированный диагноз АГ, а 42 (32 мальчика и 10 девочек) сверстника были здоровыми. Использование метода углового преобразования Фишера позволило получить следующие результаты:

- чувствительность методики составила 87,0% (интервальная оценка 76,6%-94,8%, на уровне значимости $p=0,05$);

- специфичность данного теста – 100,0% (интервальная оценка 94,9%-100,0%, на уровне значимости $p=0,05$);

- доля ложноотрицательных прогнозов – 12,0% (интервальная оценка 4,2%-22,4%, на уровне значимости $p=0,05$);

- доля ложноположительных прогнозов – 0% (интервальная оценка 0,0%-5,1%, на уровне значимости $p=0,05$).

Результаты комплексной оценки качества жизни детей основной и контрольной групп представлены в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Результаты комплексной оценки качества жизни детей основной и контрольной групп

Показатель качества жизни	Основная группа (n=68)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	%, $M\pm m$	Абс.	%, $M\pm m$
«Удовлетворительное» (не сниженное) (70-100%)	19	27,9 \pm 5,4	35	83,3 \pm 5,8***
Умеренно сниженно (69-31%)	31	45,6 \pm 6,0	6	14,3 \pm 5,4**
Значительно сниженно («неудовлетворительное») (30% и менее)	18	26,5 \pm 5,4	1	2,4 \pm 2,4***

Примечания

1 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с с контрольной группой

2 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой

Как следует из Таблицы 4.8, у 19 (27,9 \pm 5,4%) пациентов основной группы документировано «удовлетворительное» КЖ, что было статистически значимо реже ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой – 35 (83,3 \pm 5,8%) детей. Умеренное снижение КЖ в основной группе обнаружено у 31 (45,6 \pm 6,0%) пациента, что было статистически значимо чаще ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой (6 чел., 14,3 \pm 5,4%). Значительно сниженное («неудовлетворительное») КЖ документировано у 18 (26,5 \pm 5,4%) больных основной группы, что было

статистически значимо чаще ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой (1 чел., 2,4%).

Согласно полученным данным, основными причинами снижения КЖ у детей основной и контрольной группы явились: цефалгии ($94,1 \pm 2,9\%$), головокружение ($79,4 \pm 4,9\%$), изменения психоэмоционального статуса в виде повышенной тревожности ($76,5 \pm 5,1\%$), нарушение сна ($64,7 \pm 5,8\%$), наличие хронического стрессового состояния ($74,2 \pm 3,6\%$) выраженный вегетативный дисбаланс ($65,5 \pm 6,3\%$).

Показатель качества жизни у детей основной группы представлен на Рисунке 4.3



Рисунок 4.3 – Показатель качества жизни в основной и контрольной группе

Как видно из Рисунка 4.3, 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).

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что умеренное снижение КЖ у детей с первичной лабильной АГ имело место у $45,6 \pm 6,0\%$ пациентов, значительно сниженное КЖ документировано у $26,5 \pm 5,4\%$ больных. Ведущими причинами снижения КЖ явились церебральные жалобы,

патологические изменения психоэмоционального статуса, диссомния, вегетативная дисфункция.

Завершая данную главу, можно сделать вывод, что в результате оценки психоэмоционального статуса конфликтность статистически значимо чаще наблюдали у пациентов основной группы ($91,2 \pm 3,4$ и $59,5 \pm 7,6\%$ подростков соответственно, $p < 0,01$). Повышенная тревожность статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов основной группы ($76,5 \pm 5,1\%$ и $28,6 \pm 7,0\%$ соответственно, $p < 0,001$). По данным ЦТЛ более чем у половины пациентов основной группы ($73,5 \pm 5,4\%$) выявлены высокие значения гетерономности. Обращало внимание достоверно более частое снижение работоспособности, низкий уровень которой статистически значимо чаще констатирован у больных основной группы ($51,5 \pm 6,1\%$ и $16,7 \pm 5,8\%$ детей соответственно, $p < 0,01$). У детей с первичной АГ статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявлены изменения в содержании витамина D в сыворотке крови: недостаточность 25(ОН)D ($32,4 \pm 5,7\%$ и $11,9 \pm 5,0\%$ детей соответственно, $p < 0,05$), дефицит кальцидиола ($38,2 \pm 5,9\%$ и $7,1 \pm 4,0\%$ детей соответственно, $p < 0,001$), выраженный дефицит 25(ОН)D ($10,3 \pm 3,7\%$ и $2,4 \pm 2,4\%$ детей соответственно, $p < 0,05$). Проведенный нами корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил наличие прямой сильной обратной связи (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между уровнем АД и степенью снижения 25(ОН)D: дефицит ($r = - 0,999$), недостаточность ($r = - 0,974$). Аминокислотный состав в сыворотке крови и в моче у детей с первичной лабильной АГ имел статистически значимые различия в сравнении со здоровыми сверстниками по 9 аминокислотам: аланин, аспарат, валин, гистидин, глутамат, лейцин, метионин, тирозин, фенилаланин. Преобладающими полиморфными генами у подростков с первичной АГ являются ген 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, $p < 0,001$). Указанные изменения чаще констатировали у пациентов с

наследственной отягощенностью по АГ и ишемической болезни сердца. Проведенная оценка прогностической способности методики комплексной оценки КЖ свидетельствовала о ее высокой чувствительности (87,0%, интервальная оценка 76,6-94,8%, на уровне значимости $p=0,05$), специфичности (100,0%, интервальная оценка 94,9-100,0%, на уровне значимости $p=0,05$), низкой доле ложноотрицательных (12,0%, интервальная оценка 4,2-22,4%, на уровне значимости $p=0,05$) и ложноположительных прогнозов (0%, интервальная оценка 0,0%-5,1%, на уровне значимости $p=0,05$). У $45,6 \pm 6,0\%$ пациентов основной группы имело место умеренное снижение КЖ, у $26,5 \pm 5,4\%$ больных документировано значительное снижение КЖ. Ведущими причинами снижения КЖ явились церебральные жалобы, патологические изменения психоэмоционального статуса, вегетативная дисфункция.

ГЛАВА 5

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Искусственные нейронные сети представляют собой систему соединённых и взаимодействующих между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Такие процессоры обычно довольно просты (особенно в сравнении с процессорами, используемыми в персональных компьютерах). Каждый процессор подобной сети имеет дело только с сигналами, которые он периодически получает, и сигналами, которые он периодически посылает другим процессорам. И, тем не менее, будучи соединёнными в достаточно большую сеть с управляемым взаимодействием, такие локально простые процессоры вместе способны выполнять довольно сложные задачи [80].

Для разработки методики прогнозирования риска прогрессирования АГ у детей выбран данный метод построения, позволяющий создавать и анализировать как линейные, так и нелинейные модели. Основное преимущество нейронных сетей перед другими методами моделирования – их способность «учиться на примерах» [80].

При построении модели с помощью генетического алгоритма отбора были выделены пять наиболее значимых факторов, влияющих на риск прогрессирования АГ у детей: 1) содержание 25(OH)D в сыворотке крови; 2) полиморфизм гена AGT: 704 T>C; 3) повышенная экскреция валина в моче; 4) отягощенный семейный анамнез по АГ; 5) курение подростка.

Разработка методики прогнозирования АГ у детей проведена в три этапа.

В ходе первого этапа была сформирована обучающая выборка, которую составили сведения о подростках с АГ, которые находились на стационарном лечении в отделении детской кардиологии и кардиохирургии имени В.К. Гусака в период с 2016 по 2019 г.г. Из состава обучающей выборки сеть автоматически исключала некоторое количество значений для создания контрольной и тестовой выборок, необходимых для контроля над процессом «обучения».

На втором этапе осуществляли «обучение» искусственных нейронных сетей по подаваемому на сеть набору обучающих данных. Для выбора оптимального типа нейронной сети провели его обучение на моделях: линейной сети, многослойном персептроне и сети с радиальной базисной функцией. Программа автоматически выбирала из одной тысячи созданных моделей 5 наилучших [93]. Оптимальную архитектуру сети определяли в процессе эксперимента опытным путем. Выбор оптимальной модели осуществляли на основе показателя отношения стандартных отклонений, которое представляет собой отношение стандартного отклонения ошибки прогноза к стандартному отношению исходных данных. Модель оценивали как удачную, если отношение стандартного отклонения приближалось к нулю [80; 93].

Критерием успешного обучения являлось последовательное уменьшение ошибки на обучающем множестве. Критерием остановки процесса обучения служил рост ошибки на контрольном множестве при продолжающемся ее уменьшении или остановке на обучающем множестве. Это свидетельствовало о «переобучении» сети: сеть слишком близко аппроксимировала выборку, в результате чего снижалось качество прогноза при подаче на сеть новых данных [93].

На третьем этапе выполняли тестирование модели путем сравнения прогнозируемых значений с набором известных данных, которые ранее на сеть не подавались. Верификация прогноза проводилась путем анализа качества прогноза с использованием абсолютных и сравнительных показателей его точности. В качестве обучающих данных нами были приняты показатели заболеваемости АГ детей Донецкой Народной Республики за период с 2016 по 2020г.г. На вход нейронной сети подавали 225 наблюдений, из них при постоянном перемешивании выделяли по 15% наблюдений для контроля и тестирования. С помощью мастера решений был запущен процесс «обучения». Наилучший результат из всех типов нейронной сети показал многослойный персептрон. Обучение его проводили методом сопряженных градиентов и обратного распространения ошибки. При этом оптимальный результат был получен при совместном их применении.

В ходе математического эксперимента определили наилучшую модель обученной нейросети для прогнозирования риска прогрессирования АГ у детей, архитектура которой представлена на Рисунке 5.1

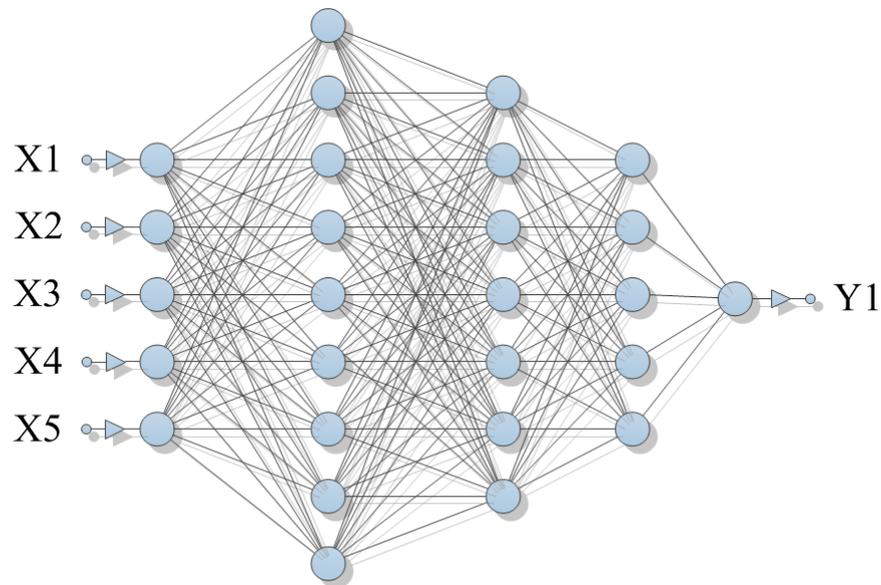


Рисунок 5.1 – Архитектура нейронной сети для прогнозирования риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей

Из Рисунка 5.1 видно, что структура модели – это персептрон, который содержит во входном слое 5 нейронов: X1 – содержание 25(OH)D в сыворотке крови (1 – норма, 2 – недостаточность, 3 – дефицит); X2 – изменение полиморфизма гена AGT: 704 T>C RAAC (1 – да, 2 – нет); X3 – повышение экскреции валина в моче (1 – да, 2 – нет), X4 –отягощенный семейный анамнез по АГ (1 – да, 2 – нет), X5 – курение подростка (1 – да, 2 – нет). Контрольная и тестовая ошибки равны 0,07 и 0,03, отношение стандартных отклонений – 0,22.

Для верификации модели использован метод ROC-анализа. Нами получена ROC-кривая модели, представленная на Рисунке 5.2. 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%.

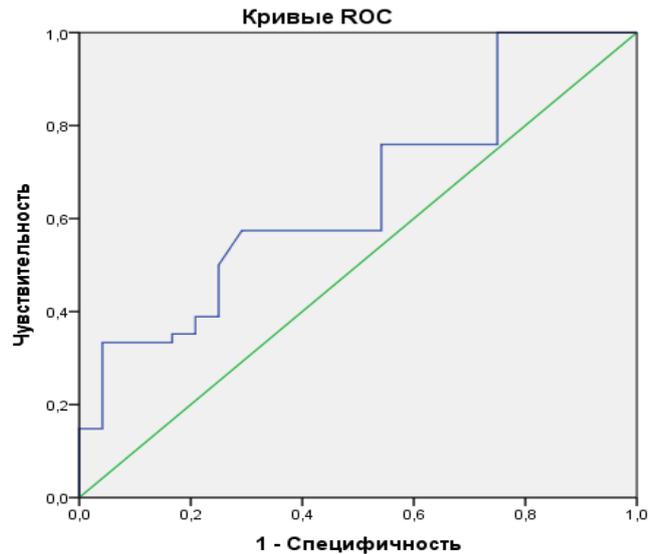


Рисунок 5.2 – ROC-кривая для модели прогнозирования риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей (кривая построена на всех данных).

Для удобства работы с математической моделью в практической деятельности врача создана оболочка на платформе программы Microsoft Excel. Интерфейс компьютерной программы для прогнозирования риска прогрессирования АГ у детей представлен на Рисунке 5.3.

Содержание кальцидиола в сыворотке крови
 Выберите

Изменение полиморфизма гена ангиотензиноген: 704 T>C РААС
 Нет

Повышение экскреции валгина в моче
 Нет

Отягощенный семейный анамнез по АГ
 Нет

Курение подростка
 Нет

РАССЧИТАТЬ

Рисунок 5.3 – Интерфейс компьютерной программы прогнозирования риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей

Были сформированы диапазоны качественной оценки риска прогрессирования АГ у детей. Значение прогностической вероятности риска прогрессирования 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 развития АГ оценивается как средняя и менее 20% – как низкая.

Пример расчета прогностической вероятности риска прогрессирования АГ у ребенка Т., 16 лет представлен на Рисунке 5.4

Содержание кальцидиола в сыворотке крови

Изменение полиморфизма гена ангиотензиноген: 704 T>C РААС

Повышение экскреции валгина в моче

Отягощенный семейный анамнез по АГ

Курение подростка

Вероятность развития АГ, %

Рисунок 5.4 – Пример расчета прогностической вероятности риска прогрессирования артериальной гипертензии у ребенка

Как представлено на Рисунке 5.4, при дефиците кальцидиола в сыворотке крови, изменении полиморфизма гена АГТ: 704 T>C РААС, курении ребенка вероятность развития у него АГ составляет 59,361%, что соответствует средней вероятности прогрессирования АГ.

Предложенный метод прост и удобен в использовании, предполагает индивидуальный комплексный подход, позволяющий более точно определить риск прогрессирования АГ у ребенка и его дальнейший прогноз.

Предложенная нейросетевая модель прогнозирования риска прогрессирования АГ у ребенка применялась в отделении детской кардиологии и

кардиохирургии ИНВХ им.В.К. Гусака, в детском неврологическом отделении ГДКБ № 5 г. Донецка.

Таким образом, при построении нейросетевой модели определения вероятности прогрессирования АГ у детей с помощью генетического алгоритма отбора были выделены пять наиболее значимых факторов риска: дефицит/недостаточность 25(ОН)D в сыворотке крови, изменение полиморфизма гена AGT: 704 T>C, повышенная экскреция валина в моче, отягощенный семейный анамнез по АГ, курение подростка. Разработанная модель прогнозирования риска прогрессирования АГ у детей обладает высокой прогностической способностью – 0,82, чувствительностью – 79,5% и специфичностью – 85,1%.

ГЛАВА 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

6.1. Эффективность использования колекальциферола у обследованных пациентов через 3 месяца от начала лечения

Проведенные нами исследования показали, что наличие первичной лабильной АГ у большинства детей сопровождается различными изменениями психоэмоционального и вегетативного статуса, снижением уровня кальцидиола в сыворотке крови, изменениями в аминокислотном профиле крови и мочи, полиморфизме генов РААС, снижением качества жизни. Витамин D назначали по 1500 МЕ/сутки в течение 3 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 месяцев с последующим определением 25(ОН)D в сыворотке крови. При выборе препарата предпочтение отдавали водорастворимой формуле. Витамин D применяют в основном в двух формах: водный и масляный растворы. Водный раствор всасывается лучше, благодаря мицеллярной форме. Это связано с тем, что он состоит из мицелл – наночастиц с «жировой начинкой» и водной оболочкой. Витамин D поступает в организм уже в готовой для усвоения форме. Поэтому его усвоение не зависит от состояния пищеварительной системы, приема и состава пищи. Коррекция выявленных изменений проводилась с помощью препарата «Аквадетрим» («MEDANA PHARMA, SA», Польша), зарегистрированного в Российской Федерации (регистрационное свидетельство № П N014088/01 от 06.10.08).

Витамин D₃ является активным антирахитическим фактором. Одной из функций витамина D₃ является регулирование метаболизма кальция и фосфатов, что способствует правильной минерализации и росту скелета. Витамин D₃ является естественной формой витамина D, которая образуется у человека в коже под

действием солнечных лучей. По сравнению с витамином D₂ характеризуется на 25% более высокой активностью [58; 114]. Витамин D связывается со специфическим рецептором витамина D (VDR), который регулирует экспрессию многих генов, включая гены ионного канала TRPV6 (обеспечивает абсорбцию кальция в кишечнике), CALB1 (кальбиндин; обеспечивает транспорт кальция в кровеносное русло), BGLAP (остеокальцин; обеспечивает минерализацию костной ткани и гомеостаз кальция), SPP1 (остеопонтин; регулирует миграцию остеокластов), REN (ренин; обеспечивает регуляцию АД, являясь ключевым элементом РААС), IGFBR (связывающий белок инсулиноподобного фактора роста; усиливает действие инсулиноподобного фактора роста), FGF23 и FGFR23 (фактор роста фибробластов 23; регулируют уровни кальция, фосфат-аниона, процессы клеточного деления фибробластов), TGFβ1 (трансформирующий фактор роста бета-1; регулирует процессы клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов и кератиноцитов), LRP2 (ЛПНП-рецептор-связанный белок 2; является посредником эндоцитоза липопротеинов низкой плотности), INSR (рецептор инсулина; обеспечивает эффекты инсулина на любые типы клеток) [78; 138; 152]. Витамин D участвует в регуляции углеводного и жирового метаболизма путем влияния на синтез IRS1 (субстрат рецептора инсулина 1; участвует во внутриклеточных путях проведения сигнала рецептора инсулина), IGF (инсулиноподобный фактор роста; регулирует баланс жировой и мышечной ткани), PPAR-δ (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип δ; способствует переработке избыточного холестерина) [78; 88].

По данным эпидемиологических исследований, дефицит витамина D ассоциирован с риском метаболических нарушений (метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа) [12; 14].

Колекальциферол играет существенную роль в абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике, в транспорте минеральных солей и в процессе кальцификации костей, регулирует также выведение кальция и фосфатов почками. Концентрация ионов кальция в крови обуславливает поддержание тонуса мышц

скелетной мускулатуры, функцию миокарда, способствует проведению нервного возбуждения, регулирует процесс свертывания крови.

Наличие «внескелетных» эффектов действия аквадетрима представляет интерес для применения данного препарата в комплексе терапии детей с эссенциальной лабильной АГ [117].

Немедикаментозное лечение включало в себя оптимизацию физической активности, отказ от потребления алкоголя и табака, рационализацию питания и гипокалорийное питание с ограничением соли [49]. Важным принципом было соблюдение режима приема препарата и рекомендованной дозы. Перед назначением лечения витамином D устанавливался контакт как с ребенком, так и с его родителями, собиралась информация о применяемых ранее методах лечения, возможностях и желании родителей принимать активное участие в организации лечения ребенка. На этапе приема витамина D мы собирали данные о регулярности терапии препаратом путем личной беседы, в том числе по телефону, с пациентом и/или его законным представителем.

Побочных эффектов во время лечения не наблюдалось.

Результаты качественного и количественного анализа динамики жалоб обследованных нами детей с первичной лабильной АГ приведены в Таблице 6.1. 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 в дозе 1500 МЕ/сутки. После курса терапии число детей, предъявлявших жалобы на головную боль, было достоверно меньшим в группе воздействия ($93,0 \pm 3,9\%$ и $32,6 \pm 7,1\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($96,0 \pm 3,9\%$ и $76,0 \pm 8,5\%$ детей соответственно, $p < 0,01$).

Таблица 6.1 – Динамика жалоб детей с эссенциальной лабильной АГ в группе воздействия и группе сравнения на фоне приема колекальциферола (через 3 месяца от начала лечения)

Жалобы	Основная группа (n=68) до лечения				Основная группа (n=68) через 3 месяца от начала лечения			
	Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)		Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ								
Головная боль (в височной области и затылочной области)	40	93,0±3,9	24	96,0±3,9	14	32,6±7,1***	19	76,0±8,50^^
Головокружение	36	83,7±5,6	18	72,0±9,0	15	34,9±7,3***	17	68,0±9,3^
АБДОМИНАЛЬНЫЕ								
Тошнота	31	72,1±6,8	15	60,0±9,8	10	23,3±6,4***	8	32,0±9,30^
Рвота	2	4,7±3,2	1	4,0±3,9	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
АСТЕНОНЕВРОТИЧЕСКИЕ								
Повышенная утомляемость при физической нагрузке	35	81,4±5,9	17	68,0±9,3	13	30,2±7,0***	15	60,0±9,8
Раздражительность, обидчивость	37	86,0±5,3	20	80,0±8,0	20	46,5±7,6***	16	64,0±9,6 ⁰
Позднее засыпание и раннее пробуждение	18	41,9±7,5	10	40,0±9,8	8	18,6±5,9*	9	36,0±9,6
Ночные кошмары	8	18,6±5,9	5	20,0±8,0	2	4,7±3,2*	4	16,0±7,3
Сногворение	3	7,0±3,9	0	0,0±0,0	3	7,0±3,9	0	0,0±0,0

Примечания

- 1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия
- 2 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия
- 3 – ⁰ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения
- 4 – ^ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия
- 5 – ^^ различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

Как свидетельствуют данные Таблицы 6.1, после 3 месячного курса терапии число детей, предъявлявших жалобы на головокружение, достоверно уменьшилось в группе воздействия ($83,7 \pm 5,6\%$ и $34,9 \pm 7,3\%$ пациентов, $p < 0,001$), при этом в группе сравнения находилось на прежнем уровне ($68,0 \pm 9,3\%$ и $72,0 \pm 9,0\%$ детей соответственно, $p < 0,05$). После курса терапии число детей, предъявлявших жалобы на тошноту, было достоверно меньшим в группе воздействия ($72,1 \pm 6,8\%$ и $23,3 \pm 6,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($60,0 \pm 9,8\%$ и $32,0 \pm 9,3\%$ детей соответственно, $p < 0,05$). У детей основной группы рвоты не отмечалось. Жалобы на раздражительность, обидчивость после 3 месячного курса колекальциферола были достоверно реже в группе воздействия ($86,0 \pm 5,3\%$ и $46,5 \pm 7,6\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($64,0 \pm 9,6\%$ и $80,0 \pm 8,0\%$ детей соответственно, $p < 0,05$).

Динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса детей с первичной лабильной АГ группы воздействия и группы сравнения представлена в Таблице 6.2. Проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на психоэмоциональный и вегетативный статус детей с первичной лабильной АГ, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно колекальциферол в дозе 1500 МЕ/сутки. Конфликтность уменьшилась более чем на половину в группе воздействия ($97,7 \pm 2,3\%$ и $51,2 \pm 7,6\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($80,0 \pm 8,0\%$ и $76,0 \pm 8,5\%$) детей. Уровень тревоги был достоверно меньшим в группе воздействия ($83,7 \pm 5,6\%$ и $37,2 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($64,0 \pm 7,4\%$ и $60,0 \pm 7,6\%$ детей соответственно). Проявления диссомнии достоверно уменьшились в группе воздействия ($67,4 \pm 7,1\%$ и $32,6 \pm 7,1\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), чем в группе сравнения, где показатели диссомнии находились на прежнем уровне ($60,0 \pm 7,6\%$ детей). Уровень астении на фоне проводимой терапии был достоверно меньшим в группе воздействия ($69,8 \pm 7,0\%$ и $18,6 \pm 5,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения, где показатели диссомнии находились на прежнем уровне ($40,0 \pm 7,6\%$ детей). Уровень депрессии выше

среднего уровня было достоверно меньшим в группе воздействия ($93,0 \pm 3,9\%$ и $14,0 \pm 5,3\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($44,0 \pm 7,7\%$ и $36,0 \pm 7,4\%$) детей. На фоне приема препарата у достоверно большего числа пациентов отмечена нормализация баланса ВНС в сравнении с исходными данными ($93,0 \pm 3,9\%$ и $34,9 \pm 7,3\%$ детей соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 6.2 – Показатели психоэмоционального и вегетативного статуса детей в группе воздействия и группе сравнения в динамике (через 3 месяца от начала лечения)

Показатель	Основная группа (n=68) до лечения				Основная группа (n=68) через 3 месяца от начала лечения			
	Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)		Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)	
	А б с.	%, M±m	А б с.	%, M±m	А б с.	%, M±m	А б с.	%, M±m
Конфликтность	42	97,7±2,3	20	80,0±8,0	22	51,2±7,6***	19	76,0±8,5 [^]
Уровень тревоги выше среднего	36	83,7±5,6	16	64,0±7,4	16	37,2±7,4***	15	60,0±7,6
Диссомния	29	67,4±7,1	15	60,0±7,6	14	32,6±7,1**	15	60,0±7,6
Уровень астении выше среднего	30	69,8±7,0	10	40,0±7,6	8	18,6±5,9***	10	40,0±7,6
Уровень депрессии выше среднего	40	93,0±3,9	11	44,0±7,7	6	14,0±5,3***	9	36,0±7,4 [^]
Дисбаланс вегетативной регуляции	40	93,0±3,9	18	72,0±6,9	15	34,9±7,3***	17	68,0±7,2 [^]

Примечания

1 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

2 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

3 – [^] различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

Динамика нормализации уровня АД на фоне проводимой терапии представлена на Рисунке 6.1

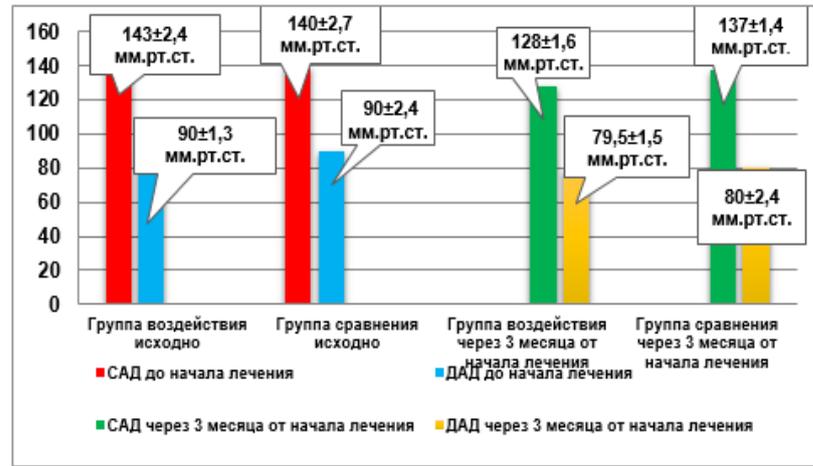


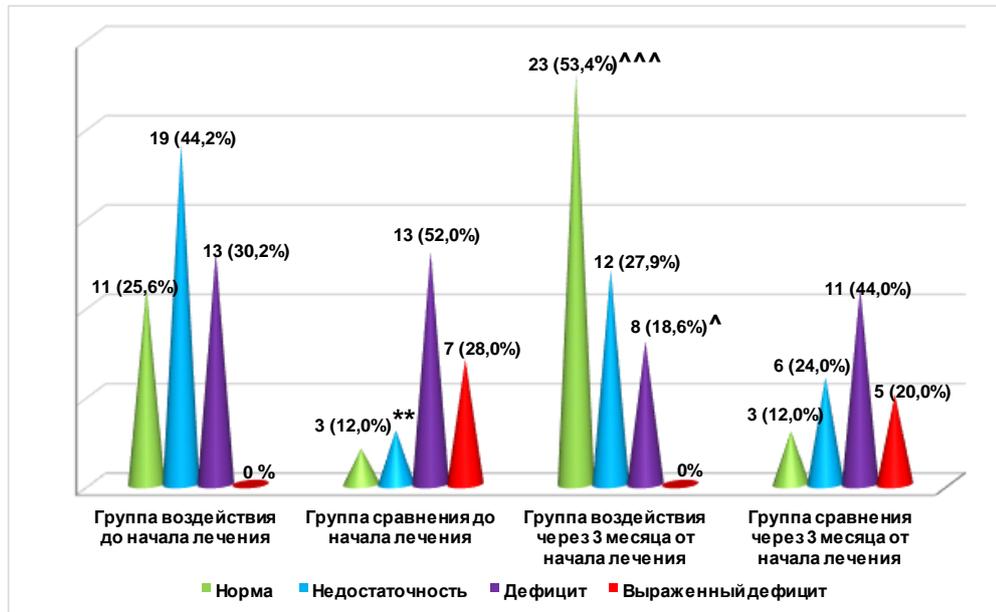
Рисунок 6.1. – Динамика нормализации АД под действием проводимой терапии в группе воздействия и группе сравнения (3 месяца от начала лечения)

Как следует из Рисунка 6.1, при дополнении комплексного лечения детей с эссенциальной АГ водным раствором витамина D в течение 3 месяцев нормализация АД статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов группы воздействия, чем в группе сравнения ($53,5 \pm 7,6\%$ и $16,0 \pm 7,3\%$ детей соответственно, $p < 0,001$). В группе воздействия САД снизилось со $143,6 \pm 2,4$ мм рт. ст. до $128 \pm 1,6$ мм рт. ст., ДАД – с $90,0 \pm 1,3$ мм. рт. ст. до $79,5 \pm 1,5$ мм рт. ст., при этом в группе сравнения отмечено незначительное снижение АД: САД снизилось со $140,0 \pm 2,7$ мм рт. ст. до $137 \pm 1,4$ мм рт. ст., ДАД – с $90,0 \pm 2,4$ мм. рт. ст. до $80,0 \pm 2,4$ мм рт. ст.

Следует отметить, что после курса терапии число детей, у которых отмечено повышенное АД, было достоверно меньшим в группе воздействия ($100,0\%$ 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, $p < 0,001$). При этом ежедневное повышение АД статистически значимо реже ($p < 0,05$) наблюдали у пациентов группы воздействия ($18,6 \pm 5,9\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), чем в группе сравнения – 4 ($16,0 \pm 7,3\%$), повышение АД чаще 1 раза в неделю

статистически значимо реже отмечено у детей группы воздействия, чем в группе сравнения ($20,9 \pm 6,2\%$ и $56,0 \pm 9,9\%$ детей соответственно, $p < 0,01$).

Уровень кальцидиола в сыворотке крови у детей группы воздействия и группы сравнения в динамике (3 месяца от начала лечения) представлен на Рисунке 6.2.



Примечания

1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

3 – ^ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

4 – ^^ различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

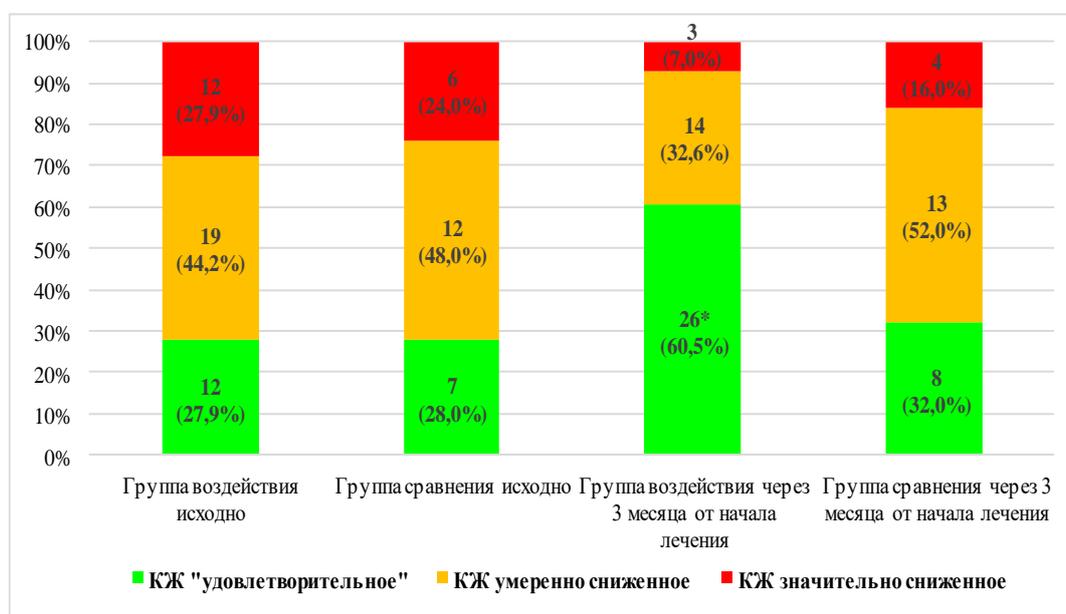
5 – ^^^ различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

Рисунок 6.2 – Уровень кальцидиола в сыворотке крови у детей группы воздействия и группы сравнения в динамике (3 месяца от начала лечения)

Как следует из Рисунка 6.2, проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на уровень кальцидиола в сыворотке крови детей с первичной лабильной АГ, однако степень его была более высокой в группе больных, получавших дополнительно колекальциферол в течение 3 месяцев. Статистически значимая нормализация уровня кальцидиола в сыворотке крови

более чем у половины пациентов преобладала в группе воздействия ($53,5 \pm 7,6\%$ и $25,6 \pm 6,7\%$ детей соответственно, $p < 0,05$), чем в группе сравнения ($12,0 \pm 6,5\%$ и $8,0 \pm 5,4\%$ детей соответственно), в среднем до $33,26 \pm 1,2$ нг/мл. Недостаточность кальцидиола в сыворотке крови достоверно реже имела место в группе воздействия ($44,2 \pm 7,6\%$ и $27,9 \pm 6,8\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), чем в группе сравнения ($24,0 \pm 8,5\%$ и $12,0 \pm 6,5\%$ детей). Дефицит кальцидиола в сыворотке крови на фоне лечения уменьшился в группе воздействия ($30,2 \pm 7,0\%$ и $18,6 \pm 5,9\%$ пациентов), чем в группе сравнения ($52,0 \pm 10,0\%$ и $44,0 \pm 9,9\%$ детей). Выраженный дефицит имел место только у детей в группе сравнения ($28,0 \pm 9,0\%$ и $20,0 \pm 8,0\%$ соответственно). В связи с сохраняющейся недостаточностью и дефицитом 25(OH)D в сыворотке крови дозу колекальциферола увеличили до 2000 МЕ/сутки с продолжением приема препарата еще в течение 3 месяцев с повторной оценкой содержания 25(OH)D в сыворотке крови.

Динамика изменения качества жизни детей основной группы представлена на Рисунке 6.3.



Примечание – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

Рисунок 6.3 – Динамика изменения качества жизни детей группы воздействия и группы сравнения

Оценка эффективности проведенной терапии у детей с первичной лабильной АГ по апробированной методике показала, что улучшение КЖ наблюдалось у $60,5 \pm 7,5\%$ детей группы воздействия, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с группой сравнения ($32,0 \pm 9,3\%$). 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 у $7,0 \pm 3,9\%$ пациентов группы воздействия и $16,0 \pm 7,3\%$ детей группы сравнения (Рисунок 6.3).

Таким образом, 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 в дозе 1500 МЕ/сутки в течение 3-х месяцев. Уменьшились жалобы 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, $p < 0,001$), раздражительность, обидчивость ($86,0 \pm 5,3\%$ и $46,5 \pm 7,6\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$). По результатам оценки психоэмоционального и вегетативного статуса уменьшилась конфликтность ($97,7 \pm 2,3\%$ и $51,2 \pm 7,6\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), снизился уровень тревоги ($83,7 \pm 5,6\%$ и $37,2 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), нормализовался сон ($67,4 \pm 7,1$ 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 ($93,0 \pm 3,9\%$ и $34,9 \pm 7,3\%$ детей соответственно, $p < 0,001$). Нормализация АД статистически значимо чаще ($p < 0,001$) наблюдалась у пациентов группы воздействия ($100,0\%$ и $53,5 \pm 7,6\%$ соответственно), чем в группе сравнения ($16,0 \pm 7,3\%$). Статистически значимая нормализация уровня кальцидиола в сыворотке крови более чем у половины пациентов преобладала в группе воздействия ($53,5 \pm 7,6\%$ и $25,6 \pm 6,7\%$ детей соответственно, $p < 0,05$), чем в группе сравнения ($12,0 \pm 6,5\%$ и $8,0 \pm 5,4\%$ детей соответственно), в среднем до $33,26 \pm 1,2$ нг/мл. Недостаточность кальцидиола в сыворотке крови достоверно реже имела место в группе воздействия ($44,2 \pm 7,6\%$ и $27,9 \pm 6,8\%$ пациентов

соответственно, $p < 0,05$), чем в группе сравнения ($24,0 \pm 8,5\%$ и $12,0 \pm 6,5\%$ детей). Дефицит кальцидиола в сыворотке крови на фоне лечения уменьшился в группе воздействия ($30,2 \pm 7,0\%$ и $18,6 \pm 5,9\%$ пациентов), чем в группе сравнения ($52,0 \pm 10,0\%$ и $44,0 \pm 9,9\%$ детей). Выраженный дефицит имел место только у детей в группе сравнения ($28,0 \pm 9,0\%$ и $20,0 \pm 8,0\%$ соответственно). Улучшение КЖ статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдалось у пациентов группы воздействия ($60,5 \pm 7,5\%$), чем в группе сравнения ($32,0 \pm 9,3\%$).

6.2 Эффективность использования колекальциферола у обследованных пациентов через 6 месяцев от начала лечения

В связи с сохраняющейся недостаточностью и дефицитом 25(OH)D в сыворотке крови, повышенным АД у 20 детей дозу колекальциферола увеличили до 2000 МЕ/сутки с продолжением приема препарата еще в течение 3 месяцев с повторной оценкой содержания 25(OH)D в сыворотке крови.

Динамика жалоб детей с первичной лабильной АГ в группе воздействия и группе сравнения на фоне приема колекальциферола (через 6 месяцев от начала лечения) представлена в Таблице 6.3.

Проводимая комплексная терапия оказала значительный положительный эффект на самочувствие пациентов с первичной АГ, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно колекальциферол в дозе 2000 МЕ/сутки. После курса терапии число детей, предъявлявших жалобы на головную боль, было статистически значимо меньшим в группе воздействия ($32,6 \pm 7,1\%$ и $2,3 \pm 2,3\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($76,0 \pm 8,5\%$ и $64,0 \pm 9,6\%$ детей соответственно). Головная боль у 1 пациента группы воздействия была связана с имеющейся недостаточностью вертебробазиллярной артериальной системы на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника.

Таблица 6.3 – Динамика жалоб детей с эссенциальной лабильной АГ в группе воздействия и группе сравнения на фоне приема колекальциферола (через 6 месяцев от начала лечения)

Жалобы	Основная группа (n=68) через 3 месяца от начала лечения				Основная группа (n=68) через 6 месяцев от начала лечения			
	Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)		Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ								
Головная боль (в височной области затылочной области)	14	32,6±7,1	19	76,0±8,5^^	1	2,3±2,3 ⁰⁰⁰	16	64,0±9,6***
Головокружение	15	34,9±7,3	17	68,0±9,3^	1	2,3±2,3 ⁰⁰⁰	16	64,0±9,6***
АБДОМИНАЛЬНЫЕ								
Тошнота	10	23,3±6,4	8	32,0±9,3^	0	0,0±0,0 ⁰⁰	6	24,0±8,5*
Рвота	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
АСТЕНОВРОТИЧЕСКИЕ								
Повышенная утомляемость при физической нагрузке	13	30,2±7,0	15	60,0±9,8	2	4,7±3,2 ⁰⁰	13	52,0±10,0***
Раздражительность, обидчивость	20	46,5±7,6	16	64,0±9,6	2	4,7±3,2 ⁰⁰⁰	12	48,0±10,0***
Позднее засыпание и ранее пробуждение	8	18,6±5,9	9	36,0±9,6	1	2,3±2,3 ⁰	6	24,0±8,5*
Ночные кошмары	2	4,7±3,2	4	16,0±7,3	0	0,0±0,0 ⁰	4	16,0±7,3*
Сногворение	3	7,0±3,9	0	0,0±0,0	1	2,3±2,3	0	0,0±0,0

продолжение Таблицы 6.3

Примечания

- 1 – ^ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем через 3 месяца от начала лечения в группе воздействия
- 2 – ^^ различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем через 3 месяца от начала лечения в группе воздействия
- 3 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем через 6 месяцев от начала лечения в группе сравнения
- 4 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем через 6 месяцев от начала лечения в группе сравнения
- 5 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем через 6 месяцев от начала лечения в группе сравнения
- 6 – ⁰ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем через 6 месяцев от начала лечения в группе воздействия
- 7 – ⁰⁰ различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем через 6 месяцев от начала лечения в группе воздействия
- 8 – ⁰⁰⁰ различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем через 6 месяцев от начала лечения в группе воздействия

После 6-месячного курса терапии (3 месяца доза колекальциферола составляла 1500 МЕ/сутки, еще 3 месяца – 2000 МЕ/сутки) число детей, предъявлявших жалобы на головокружение, достоверно уменьшилось в группе воздействия ($34,9 \pm 7,3\%$ и $2,3 \pm 2,3\%$ пациентов, $p < 0,001$), при этом в группе сравнения находилось на прежнем уровне ($68,0 \pm 9,3\%$ и $64,0 \pm 9,6\%$ детей соответственно). После курса терапии число детей, предъявлявших жалобы на тошноту, было достоверно меньшим в группе воздействия ($23,3 \pm 6,4\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), чем в группе сравнения ($32,0 \pm 9,3\%$ и $24,0 \pm 8,5\%$ детей соответственно). Жалобы на раздражительность, обидчивость после 6-месячного курса колекальциферола были достоверно реже в группе воздействия ($46,5 \pm 7,6\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($64,0 \pm 9,6\%$ и $48,0 \pm 10,0\%$ детей соответственно). Повышенная утомляемость при физической нагрузке статистически значимо реже наблюдалась в группе воздействия ($30,2 \pm 7,0\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), чем в группе сравнения ($60,0 \pm 9,8\%$ и $52,0 \pm 10,0\%$ детей соответственно).

Нормализация сна также статистически значимо чаще отмечалась в группе воздействия ($18,6 \pm 5,9\%$ и $2,3\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), чем в группе сравнения ($36,0 \pm 9,6\%$ и $24,0 \pm 8,5\%$ пациентов соответственно).

Динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса детей с эссенциальной АГ группы воздействия и группы сравнения представлена в Таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Показатели психоэмоционального и вегетативного статуса у детей с первичной АГ в динамике (через 6 месяцев от начала лечения)

Показатель	Основная группа (n=68) через 3 месяца от начала лечения				Основная группа (n=68) через 6 месяца от начала лечения			
	Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)		Группа воздействия (n=43)		Группа сравнения (n=25)	
	А б с.	%, М±m	А б с.	%, М±m	А б с.	%, М±m	А б с.	%, М±m
Конфликтность	22	51,2±7,6	19	76,0±8,5 [^]	2	4,7±3,2 •••	15	60,0±9,8 ***
Уровень тревоги выше среднего	16	37,2±7,4	15	60,0±7,6	3	7,0±3,9 ••	12	48,0±7,7 **
Диссомния	14	32,6±7,1	15	60,0±7,6	2	4,7±3,2 ••	10	40,0±7,6 **
Уровень астении выше среднего	8	18,6±5,9	10	40,0±7,6	1	2,3±2,3 [•]	8	32,0±7,2 **
Уровень депрессии выше среднего	6	14,0±5,3	9	36,0±7,4 [^]	2	4,7±3,2	6	24,0±6,6 *
Дисбаланс вегетативной регуляции	15	34,9±7,3	17	68,0±7,2 ⁰	2	4,7±3,2 ^{••}	15	60,0±9,8 ***

Примечания

1 – [^] различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после 3-х месячного лечения в группе воздействия

2 – ⁰ различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем после 3-х месячного лечения в группе воздействия

- 3 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем 6-ти месячного курса лечения в группе сравнения
- 4 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем после 6-ти месячного курса лечения в группе сравнения
- 5 – • различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после 6-ти месячного курса лечения в группе воздействия
- 6 – •• различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем после 6-ти месячного курса лечения в группе воздействия
- 7 – ••• различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем после 6-ти месячного курса лечения в группе воздействия

Как свидетельствуют данные Таблицы 6.4, проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на психоэмоциональный и вегетативный статус детей с первичной лабильной АГ, однако степень его была более высокой в группе больных, продолжавших получать дополнительно колекальциферол в дозе 2000 МЕ/сутки. Конфликтность статистически значимо уменьшилась в группе воздействия ($51,2 \pm 7,6\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($76,0 \pm 8,5\%$ и $60,0 \pm 9,8\%$ детей соответственно). Уровень тревоги был достоверно меньшим в группе воздействия ($37,2 \pm 7,4\%$ и $7,0 \pm 3,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), чем в группе сравнения ($60,0 \pm 7,6\%$ и $48,0 \pm 7,7\%$ детей соответственно). Проявления диссомнии статистически значимо уменьшились в группе воздействия ($32,6 \pm 7,1\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), чем в группе сравнения ($60,0 \pm 7,6\%$ и $40,0 \pm 7,6\%$ детей соответственно). Число детей с проявлениями астении на фоне проводимой терапии достоверно уменьшилось в группе воздействия ($18,6 \pm 5,9\%$ и $2,3\% \pm 2,3\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), в группе сравнения осталось практически прежним ($40,0 \pm 7,6\%$ и $32,0 \pm 7,2\%$ детей соответственно). На фоне приема препарата у достоверно большего числа пациентов отмечена нормализация баланса вегетативной нервной системы в сравнении с исходными данными ($34,9 \pm 7,3\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей соответственно, $p < 0,01$).

Динамика нормализации уровня АД на фоне проводимой терапии представлена на Рисунке 6.4.

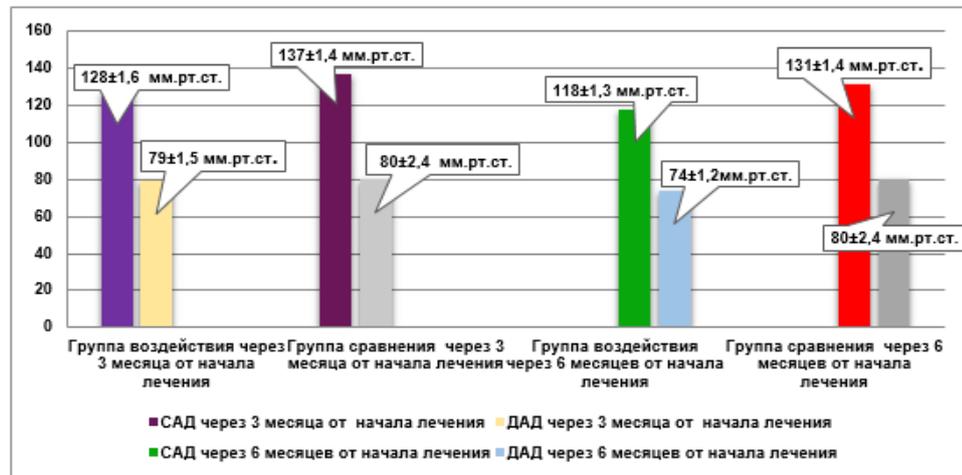


Рисунок 6.4 – Динамика нормализации АД под действием проводимой терапии в группе воздействия и группе сравнения (6 месяцев от начала лечения)

Как следует из Рисунка 6.4, при дополнении комплексного лечения детей с первичной АГ колекальциферолом еще в течение 3 месяцев (6 месяцев от начала лечения) нормализация АД статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов группы воздействия, чем в группе сравнения ($34,9 \pm 7,3\%$ и $16,0 \pm 7,3\%$, $p < 0,001$). За 6 месяцев приема нормализация АД наблюдалась у всех детей группы воздействия и только у 8 ($32,0 \pm 9,3\%$) пациентов группы сравнения. В группе воздействия САД снизилось со $128 \pm 1,6$ мм рт. ст. до $118 \pm 1,3$ мм рт. ст., ДАД – с $79,5 \pm 1,5$ мм рт. ст. до $74,0 \pm 1,2$ мм рт. ст., при этом в группе сравнения отмечено незначительное снижение АД: САД снизилось со $137,0 \pm 1,4$ мм рт. ст. до $131 \pm 1,4$ мм рт. ст., ДАД находилось на прежнем уровне ($80,0 \pm 2,4$ мм рт. ст.).

Нормализация уровня АД в основной группе констатирована через 31 ± 4 дня, в то время как в контрольной группе – через 60 ± 7 дней ($p < 0,05$).

Для контроля АД всем детям через 6 месяцев от начала лечения проведено СМАД, где выявлены изменения, которые представлены на Рисунках 6.5 и 6.6.

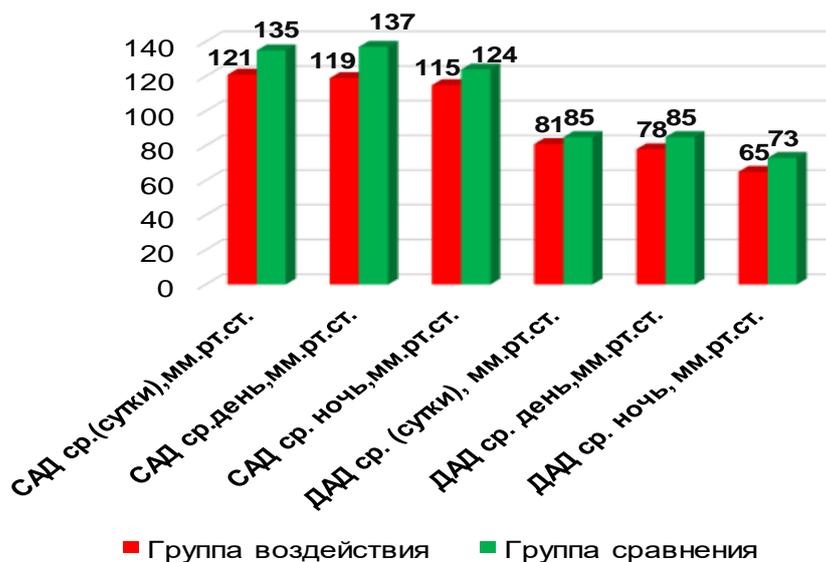


Рисунок 6.5 – Показатели систолического, диастолического артериального давления по данным СМАД у детей основной группы

Как следует из Рисунка 6.5, 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 САД днем в группе воздействия были ниже ($119 \pm 2,2$ мм рт.ст.), чем в группе сравнения – $137 \pm 4,4$ мм.рт.ст. Средние показатели САД ночью в группе воздействия были ниже, чем в группе сравнения ($115 \pm 2,0$ мм рт.ст. и $124 \pm 3,0$ мм рт.ст. соответственно). Средние показатели ДАД в течение суток в группе воздействия составили $81 \pm 2,1$ мм рт.ст., в группе сравнения – $85 \pm 1,0$ мм рт.ст. Средние показатели ДАД днем в группе воздействия составили $78 \pm 2,1$ мм рт.ст., в группе сравнения – $85 \pm 3,2$ мм рт.ст. Среднее ДАД ночью в группе воздействия были ниже чем в группе сравнения ($65 \pm 1,6$ мм рт.ст. и $73 \pm 1,2$ мм рт.ст.).

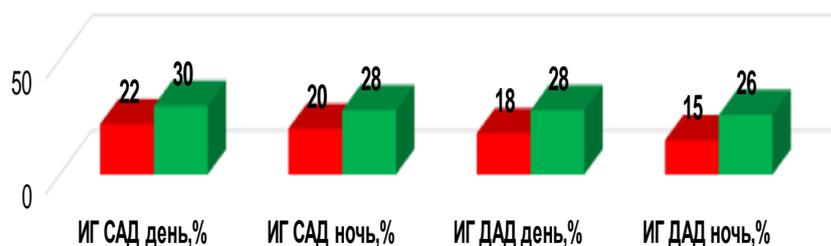


Рисунок 6.6. – Показатели индекса времени гипертензии у детей основной группы по данным СМАД в динамике (через 6 месяцев от начала лечения)

Как следует из Рисунка 6.6, при дополнении комплексного лечения детей с первичной АГ колекальциферолом в течении 6 месяцев от начала лечения наблюдалась нормализация ИГ в группе воздействия с 38% до 22%, в группе сравнения ИГ находился на прежнем уровне (33%-28%). ИГ САД ночью в группе воздействия значительно снизился в группе воздействия – с 31% до 20%, в то время как в группе сравнения находился в пределах 28%. ИГ ДАД днем снизился в группе воздействия с 32% до 18%, ИГ ДАД ночью в группе сравнения оставался повышенным (30%-28%). ИГ ДАД ночью в группе воздействия составил 28%-15%, в группе сравнения находился на прежнем уровне – 26%.

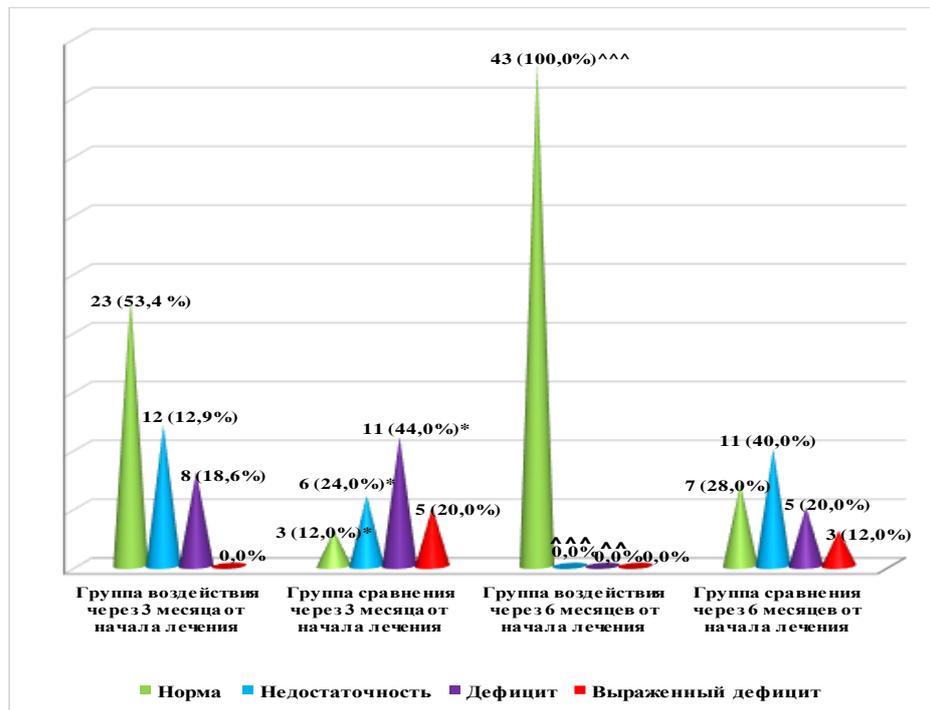
У 43 (100,0%) детей группы воздействия СИ САД и ДАД был выше 10,0%, но не превышал 19,0%, в связи с чем дети этой группы отнесены к категории «dippers». У детей группы сравнения категорию «non-dippers» САД составили 17 ($68,0 \pm 9,3\%$) пациентов. Оптимальная степень ночного снижения ДАД (СИ – 10-20%) имела место у 16 ($64,0 \pm 9,6\%$) пациентов группы сравнения, группу «non-dippers» составил 1 (4,0%) подросток.

В связи с имеющимся повышенным АД 17 ($68,0 \pm 9,3\%$) пациентам из группы сравнения в терапию включен иАПФ, согласно унифицированному клиническому протоколу лечения «Артериальная гипертензия у детей» МЗ ДНР от 02.06.2017г.

У всех детей группы воздействия вариабельность САД и ДАД днем находилась в пределах нормы (6-10%), вариабельность САД и ДАД в ночное время не превышала нормальные значения (5-10%).

Уровень кальцидиола в сыворотке крови у детей с эссенциальной артериальной гипертензией в динамике (через 3 и 6 месяцев от начала лечения) представлен на Рисунке 6.7. Проводимая терапия оказала положительный эффект на уровень кальцидиола в сыворотке крови детей с эссенциальной лабильной АГ, однако степень его была более высокой в группе больных, получавших дополнительно колекальциферол по 2000 МЕ/сутки в течении 6 месяцев. Статистически значимая нормализация уровня кальцидиола в сыворотке крови наблюдалась у всех пациентов группы воздействия ($53,5 \pm 7,6\%$ и 100,0% детей

соответственно, $p < 0,001$), чем в группе сравнения ($12,0 \pm 6,5\%$ и $28,0 \pm 9,0\%$ детей соответственно).



Примечания

1 –* различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

3 – ^ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

4 – ^^ различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

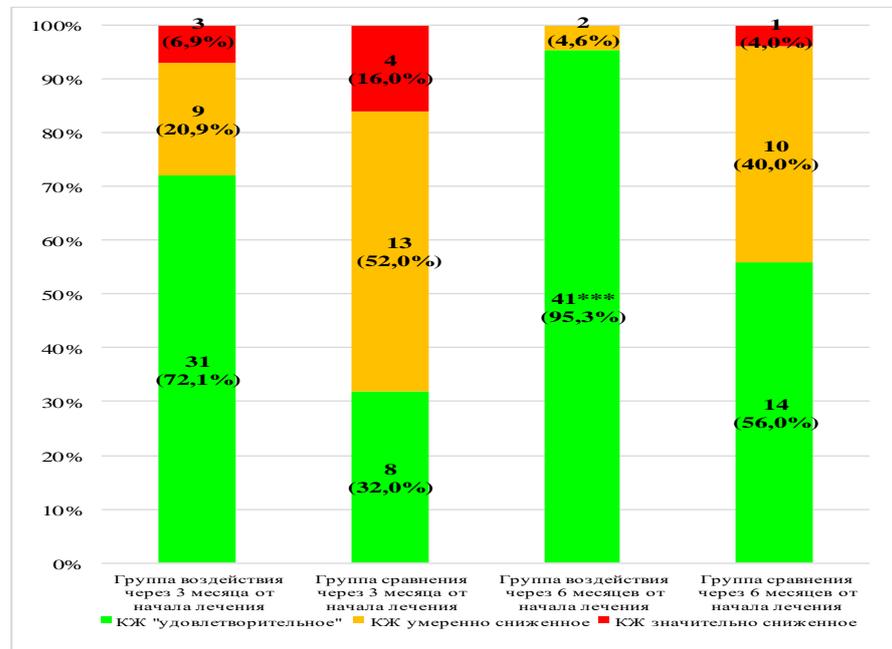
5 – ^^^ различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

Рисунок 6.7. – Уровень кальцидиола в сыворотке крови у детей группы воздействия и группы сравнения в динамике (через 3 и 6 месяцев от начала лечения)

Недостаточность кальцидиола в сыворотке крови имело место только в группе сравнения ($40,0 \pm 9,8\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), дефицит кальцидиола в сыворотке крови на фоне лечения наблюдался только у пациентов в группе сравнения ($44,0 \pm 9,9\%$ детей соответственно, $p < 0,01$), выраженный

дефицит имел место только у детей в группе сравнения ($20,0 \pm 8,0\%$ $12,0 \pm 6,5\%$ соответственно).

Динамика изменения качества жизни детей основной группы представлена на Рисунке 6.8



Примечание – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

Рисунок 6.8 – Динамика изменения качества жизни детей группы воздействия и группы сравнения

Как следует из Рисунка 6.8, оценка эффективности проведенной терапии у детей с первичной лабильной АГ по собственной методике показала, что улучшение КЖ наблюдалось у $95,3 \pm 3,2\%$ детей группы воздействия, что было статистически значимо чаще ($p < 0,01$), чем в группе сравнения ($56,0 \pm 9,9\%$). При этом отсутствие жалоб или неспецифический их характер (раздражительность, диссомния) дали основание по совокупности баллов оценить КЖ как «умеренно сниженное» – у $4,7 \pm 3,2\%$ и $40,0 \pm 9,8\%$ пациентов соответственно, ($p < 0,01$), «значительно сниженное» КЖ наблюдалось только у $16,0 \pm 7,3\%$ пациентов группы сравнения (Рисунок 6.8).

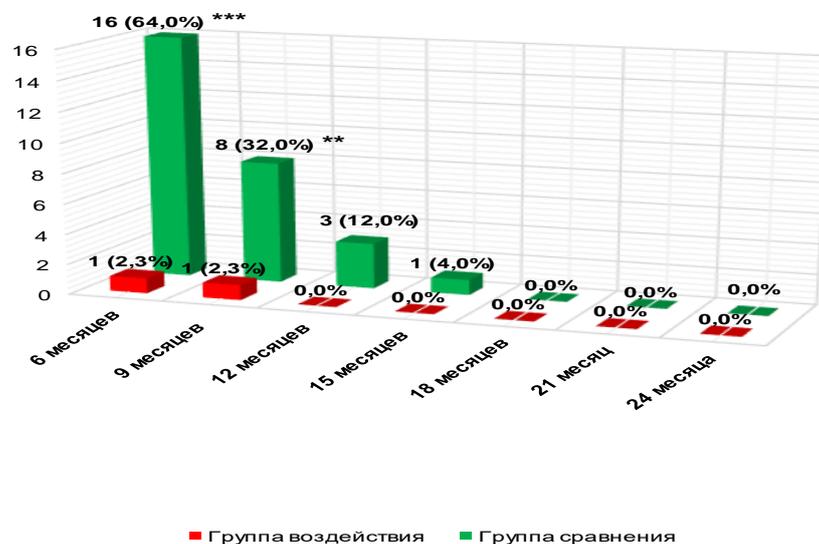
Таким образом, проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на самочувствие пациентов с первичной лабильной АГ, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно колекальциферол в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 3 месяцев (6 месяцев от начала лечения). Через 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, $p < 0,01$). В группе воздействия статистически значимо 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 $7,0 \pm 3,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), нормализовался сон ($32,6 \pm 7,1\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ пациентов соответственно), проявления дисбаланса вегетативной нервной системы ($34,9 \pm 7,3\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей соответственно, $p < 0,01$). За 6 месяцев от начала приема колекальциферола нормализация АД наблюдалась у всех детей группы воздействия и только у 8 ($32,0 \pm 9,3\%$) пациентов группы сравнения, ($p < 0,001$). Нормализация уровня АД в основной группе констатирована через 31 ± 4 день, в то время как в контрольной группе – через 60 ± 7 дней ($p < 0,05$). 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., в группе сравнения – $85 \pm 1,0$ мм рт.ст. ИГ САД и ДАД был больше 15%, но не превышал значения 24%. У 100,0% детей группы воздействия СИ САД и ДАД был выше 10,0%, но не превышал 19,0%, в связи с чем дети этой группы отнесены к категории «dippers». Через 6 месяцев от начала лечения нормализация уровня кальцидиола отмечена у всех пациентов группы воздействия и у $28,0 \pm 9,0\%$ детей группы сравнения ($p < 0,001$). Улучшение КЖ наблюдалось у $95,3 \pm 3,2\%$ детей группы воздействия,

что было статистически значимо чаще ($p < 0,01$), чем в группе сравнения ($56,0 \pm 9,9\%$). В связи с имеющимся повышенным АД 17 ($68,0 \pm 9,3\%$) детям из группы сравнения в терапию включен иАПФ.

6.3. Качество жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией при включении колекальциферола в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении 2-летнего амбулаторного наблюдения

В ходе проспективного 2-летнего наблюдения проводили оценку динамики КЖ детей с первичной лабильной АГ с включением колекальциферола в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий.

На протяжении 2-летнего наблюдения оценивали динамику наиболее часто предъявляемых жалоб, которая представлена на Рисунке 6.9.



Примечания

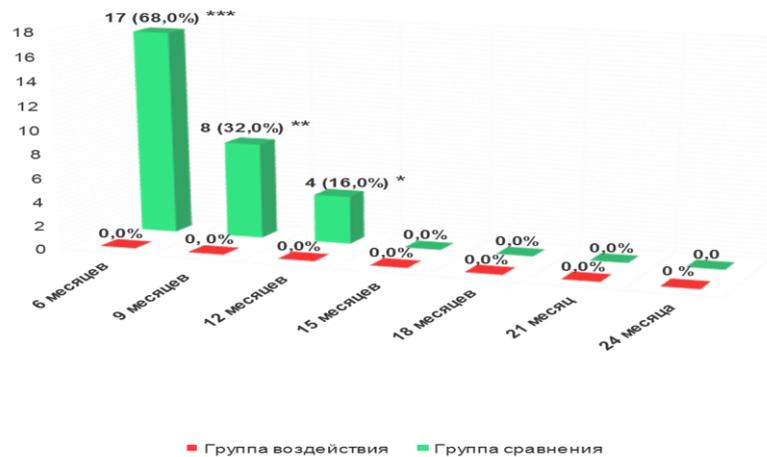
1 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем в группе воздействия

2 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем в группе воздействия

Рисунок 6.9 – Динамика наиболее часто предъявляемых жалоб (головная боль) детей с первичной лабильной артериальной гипертензией

В ходе проспективного 2-летнего наблюдения выявлены следующие изменения: пациенты из группы сравнения достоверно чаще, чем больные группы воздействия, предъявляли жалобы на головную боль ($64,0 \pm 9,6\%$ и $2,3 \pm 2,3\%$ детей соответственно, $p < 0,001$). В конце 2-летнего наблюдения жалобы на головную боль не наблюдались у детей основной группы (Рисунок 6.9).

Динамика артериального давления за 2-летний период в группе воздействия и группе сравнения представлена на Рисунке 6.10.



Примечания

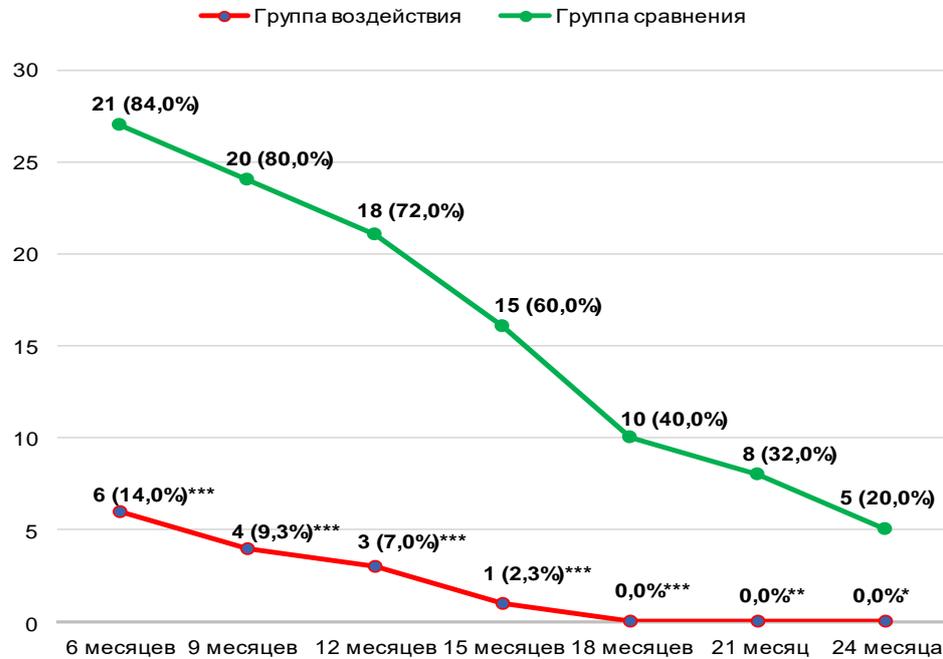
- 1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем в группе воздействия
- 2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем в группе воздействия
- 3 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем в группе воздействия

Рисунок 6.10 – Динамика артериального давления за 2 - летний период в группе воздействия и группе сравнения

Как следует из Рисунка 6.10, на протяжении указанного времени в группе воздействия АД находилось в пределах нормы (≥ 10 -го и < 90 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста), при этом в группе сравнения повышенное АД наблюдалась на протяжении 6 месяцев у 17 ($68,0 \pm 9,3\%$) пациентов ($p < 0,001$), в связи с чем терапия была дополнена

антигипертензивными препаратами. В конце 2-летнего наблюдения АД у всех детей основной группы находилось в пределах нормы.

Динамика психоэмоционального статуса у детей с первичной лабильной АГ в течение 2-летнего наблюдения представлена на Рисунке 6.11



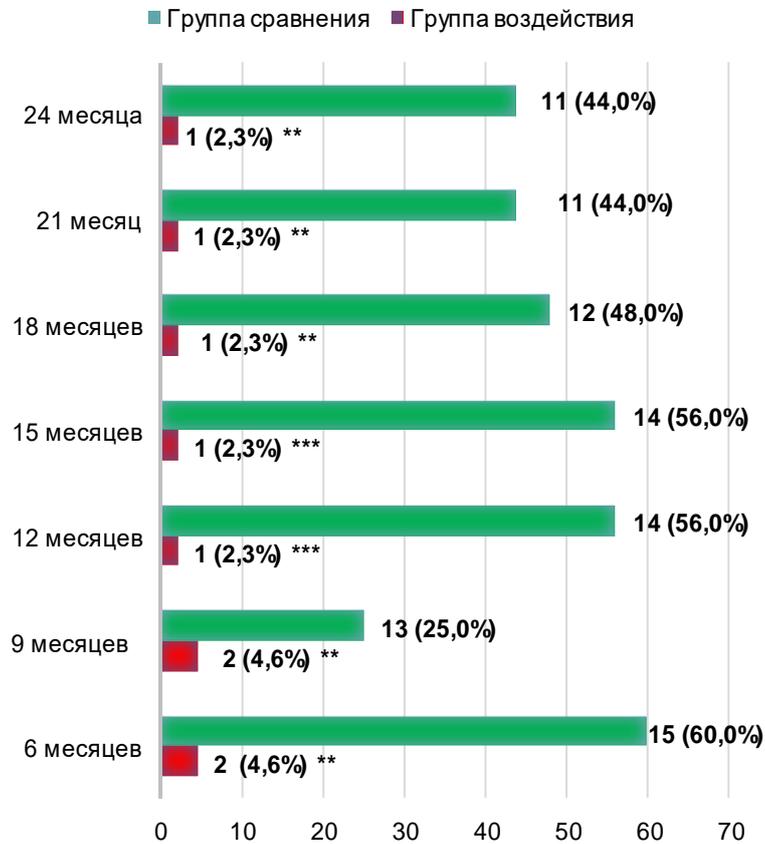
Примечания

- 1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем в группе сравнения
 2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем в группе сравнения
 3 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем в группе сравнения

Рисунок 6.11 – Динамика психоэмоционального статуса у детей с первичной АГ в течение 2-летнего наблюдения

Динамика психоэмоционального статуса у детей с первичной АГ в течение 2-летнего наблюдения, представленная на Рисунке 6.11, свидетельствует о более благоприятных показателях в группе воздействия, чем в группе сравнения. К концу указанного периода отсутствие патологических изменений психоэмоционального статуса констатировано у всех детей, получавших в комплексе реабилитационных мероприятий колекальциферол и у 16 ($84,0 \pm 7,3\%$) пациентов группы сравнения ($p < 0,001$).

Динамика дисбаланса вегетативной регуляции у детей с первичной лабильной АГ с 6-го по 24-й месяц амбулаторного наблюдения представлена на Рисунке 6.12.



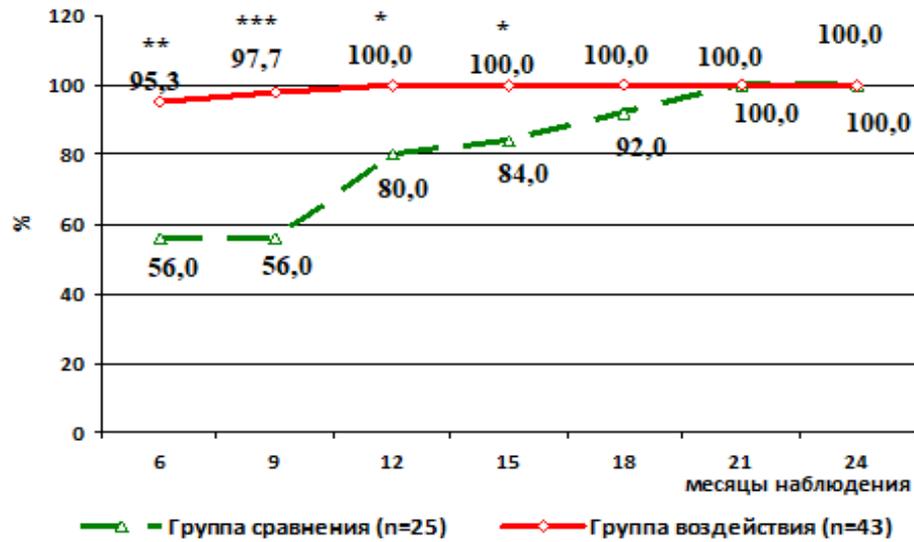
Примечания

- 1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем в группе сравнения
 2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем в группе сравнения
 3 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем в группе сравнения

Рисунок 6.12 – Динамика дисбаланса вегетативной регуляции у детей с первичной АГ с 6-го по 24-й месяц амбулаторного наблюдения

Как следует из Рисунка 6.12, на протяжении указанного времени дисбаланс вегетативной регуляции у пациентов группы воздействия регистрировался достоверно реже ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. В конце 24-месячного наблюдения патологические изменения вегетативного статуса наблюдались у 1 ($2,3 \pm 2,3\%$) и 11 ($44,0 \pm 9,9\%$) пациентов соответственно ($p < 0,001$).

Динамика КЖ у детей с первичной лабильной АГ в течение 2-летнего наблюдения представлена на Рисунке 6.13.



Примечания

- 1 – * ($p < 0,05$) – различие достоверно в сравнении с показателем после лечения в группе сравнения
- 2 – ** ($p < 0,01$) – различие достоверно в сравнении с показателем после лечения в группе сравнения
- 3 – *** ($p < 0,001$) – различие достоверно в сравнении с показателем после лечения в группе сравнения

Рисунок 6.13 – Динамика КЖ у детей с первичной лабильной АГ в течение 2-летнего наблюдения

Как следует из Рисунка 6.13, 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 ± 8,0%) больных. К концу указанного периода удовлетворительное КЖ констатировано у всех детей основной группы.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Девочка К., 15 лет, при поступлении предъявляла жалобы на повышение артериального давления до 140/90 мм.рт.ст., головную боль, головокружение, тошноту. Из анамнеза заболевания известно, что впервые данные жалобы появились в декабре 2018 года. В школе появилось потемнение в глазах, слабость,

тошнота. При измерении АД школьная медсестра зафиксировала повышенные цифры АД (140/90 мм рт.ст.). Вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая доставила ребенка в соматическое отделение. Через 1 час и 30 минут состояние ребенка улучшилось, интенсивность головной боли уменьшилась, АД 120/80 мм рт.ст. (на фоне приема иАПФ). На следующий день консультирована неврологом, выставлен диагноз: юношеская артериальная гипертензия. Рекомендована госпитализация в отделение детской кардиологии и кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака для дообследования, уточнения генеза гипертензии, определения тактики лечения.

Ребенок от II беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1 триместра; артериальной гипертензии, роды 2, физиологические. Масса тела при рождении 3800 г, рост 53 см, окр. головы 37 см. Родилась с признаками асфиксии (обвитие пуповины вокруг шеи со сдавлением). До 1 года росла и развивалась согласно возрасту. Наблюдается ортопедом по поводу S-образного сколиоза грудопоясничного отдела позвоночника 2 степени, юношеского остеохондроза грудного отдела. Семейный анамнез отягощен: у матери – артериальная гипертензия.

При поступлении состояние ребенка средней степени тяжести, обусловлено основным заболеванием. Эмоционально лабильна. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. ИМТ – 18,7 кг/м². Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые. Слизистая полости рта чистая, розовая. Нёбные миндалины за дужками. Перкуторно над лёгкими – ясный легочной звук, аускультативно везикулярное дыхание. ЧД – 18/мин. Границы относительной сердечной тупости: верхняя – 2 ребро; правая – по правому краю грудины, левая – на 0,5 см влево от левой среднеключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, тоны громкие, короткий систолический шум на верхушке. ЧСС – 80 уд/мин., АД л.р. – 130/90 мм рт.ст., АД пр.р. – 130/90 мм рт.ст., АД пр.н. – 150/100 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены. Периферических отеков нет.

В отделении девочка обследована.

В клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено.

В клиническом анализе мочи без патологических изменений.

Тиреоидная панель (АТ к ТПО, ТТГ, Т4св.) в пределах нормы.

Липидограмма: триглицериды, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности – без патологических изменений.

Электролиты крови (калий, натрий, общий кальций) – в норме.

25-гидроксивитамин D (25(OH)D): 7,57 нг/мл (6-10 нг/мл – тяжелый дефицит).

Дуплексное сканирование сосудов почек: визуализируется отдел почечной артерии – просвет четкий, контур ровный, кровоток магистральный.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства: печень: правая доля – 100 мм, левая доля – 35 мм, ткань однородная, контур ровный, четкий. Желчный пузырь: не увеличен, стенка 2,6 мм. Конкрементов нет. Поджелудочная железа: обычных размеров и эхогенности. Почки: обычной формы, размеров, положения. Паренхима однородная. Чашечно-лоханочная система не расширена.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: не увеличена, структура и ткань без особенностей.

Ультразвуковое исследование надпочечников: в проекции надпочечников без видимых патологических образований.

СМАД и ХМ ЭКГ: в течение времени наблюдения регистрировался синусовый ритм. ЧСС в течение суток в пределах возрастной нормы. ЧСС днем ср. 90 уд/мин., ЧСС днем мин. 60 уд/мин., ЧСС ср. ночью 65 уд/мин. Циркадный индекс – 1,38. Циркадный индекс ЧСС в пределах нормы. В течение суток субмаксимальная ЧСС достигнута (75% от максимально возможной для данного возраста). Наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность не обнаружена. Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. Толерантность к нагрузке «ниже средней». Нагрузка не привела к возникновению ишемических

изменений ЭКГ. Значимых изменений QT-интервала в течение суток не выявлено. Цифры ДАД днем в пределах нормы. По цифрам САД днем можно предположить гипертензию. Цифры ДАД ночью в пределах нормы. Цифры САД ночью в пределах нормы. «Индексы нагрузки давлением» САД днем характерны для гипертензии (индекс гипертензии – 37%). «Индексы нагрузки давлением» САД ночью в пределах нормы. Снижение САД ночью в пределах нормы. Снижение ДАД ночью в пределах нормы.

ЭхоКГ: минимальный прогиб передней створки митрального клапана. Недостаточность митрального клапана 1 степени. Размеры камер сердца в норме. Сократимость миокарда в норме. Перикард без особенностей.

Консультирована окулистом: ОУ – спокойны п/о в норме. Среды – прозрачные. На глазном дне: ДЗН – бледно-розовый, границы четкие. Калибр сосудов (артерий) не сужен.

Консультирована эндокринологом: на момент осмотра данных в пользу патологии щитовидной железы, надпочечников у ребенка нет.

Оценка исходного вегетативного тонуса организма: у ребенка преобладает симпатический отдел вегетативной нервной системы.

Оценка качества жизни: опасные симптомы: 46 балла, не опасные: 30 баллов. Всего: 76 баллов. $KЖ\% = 100\% \times (1-76/261) = 70\%$. КЖ – удовлетворительное.

Цветовой тест Люшера: у ребенка имеет место средний уровень стресса, низкая работоспособность.

На основании данных лабораторных и инструментальных методов исследования ребенку выставлен диагноз: первичная лабильная артериальная гипертензия, 1 степень, низкий риск. ХСН 0.

В связи с имеющимся у ребенка выраженным дефицитом кальцидиола в сыворотке крови, повышенным артериальным давлением в терапию включен колекальциферол в дозе 1500 МЕ/сутки с продолжением приема препарата в течении 3-х месяцев с последующим определением 25(OH)D в сыворотке крови.

Через 3 месяца у ребенка имели место жалобы на периодически возникающую головную боль, повышение артериального давления до 130-135/90 мм рт.ст. При оценке содержания кальцидиола в сыворотке крови выявлена недостаточность 25(OH)D: 20,2 нг/мл.

В связи с сохранением низких показателей кальцидиола, а также повышением артериального давления, дозу колекальциферола увеличили до 2000 МЕ/сутки в течение 3-х месяцев с последующим определением 25(OH)D в сыворотке крови.

Через 6 месяцев от начала лечения колекальциферолом жалоб ребенок не предъявлял, уровень кальцидиола достиг нормальных показателей (35,6 нг/мл).

При оценке исходного вегетативного тонуса организма отмечено преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Оценка качества жизни: опасные симптомы: 36 балла, не опасные: 18 баллов. Всего: 54 балла. $KЖ\% = 100\% \times (1-54/261) = 79,3\%$. КЖ – удовлетворительное.

Цветовой тест Люшера: у ребенка имеет место низкий уровень стресса, высокая работоспособность.

СМАД, ХМ ЭКГ через 6 месяцев: в течение времени наблюдения регистрировался синусовый ритм. ЧСС в течение суток в пределах возрастной нормы. Циркадный индекс – 1,36. Циркадный индекс ЧСС в пределах нормы. Наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность не обнаружена. Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. Толерантность к нагрузке «ниже средней». Нагрузка не привела к возникновению ишемических изменений ЭКГ. Цифры диастолического АД в течение суток характерны для гипотензии. Цифры систолического АД в течение суток в пределах нормы. «Индексы нагрузки давлением» систолического АД днем в пределах нормы. Циркадный индекс систолического АД 11%. Циркадный индекс диастолического АД 13%. Снижение систолического и диастолического АД ночью в пределах нормы. Вариабельность систолического и диастолического АД в течение суток в пределах нормы.

К концу 2-летнего периода наблюдения у ребенка констатировано отсутствие жалоб, патологических изменений психоэмоционального, вегетативного статуса, нормализация артериального давления, кальцидиола в сыворотке крови, удовлетворительное КЖ.

Таким образом, в ходе проспективного 2-летнего наблюдения в группе воздействия АД находилось в пределах нормы, при этом в группе сравнения повышенное АД наблюдалось на протяжении 6 месяцев у 17 ($68,0 \pm 9,3\%$) пациентов ($p < 0,001$), в связи с чем терапия была дополнена антигипертензивными препаратами. Пациенты из группы сравнения достоверно чаще, чем больные группы воздействия, предъявляли жалобы на головную боль ($64,0 \pm 9,6\%$ и $2,3\%$ детей соответственно, $p < 0,001$). Через 6 месяцев после выписки из стационара жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке статистически значимо чаще имели пациенты из группы сравнения, чем больные группы воздействия ($52,0 \pm 10,0\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей соответственно, $p < 0,001$). В конце 2 - летнего наблюдения повышенная утомляемость при физической нагрузке отсутствовали у детей основной группы. К концу указанного периода наблюдения отсутствие патологических изменений психоэмоционального статуса констатировано у всех детей, получавших в комплексе реабилитационных мероприятий колекальциферол и у 16 ($84,0 \pm 7,3\%$) пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Изменения вегетативного статуса наблюдались у 1 ($2,3 \pm 2,3\%$) пациентов группы воздействия и 11 ($44,0 \pm 9,9\%$) больных группы сравнения ($p < 0,001$). Под воздействием проводимых на протяжении 12 месяцев лечебно-реабилитационных мероприятий улучшение КЖ констатировано у всех пациентов группы воздействия и 20 ($80,0\% \pm 8,0\%$) больных группы сравнения ($p < 0,05$). К концу 2-летнего наблюдения удовлетворительное КЖ констатировано у всех детей основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема профилактики и прогнозирования течения первичной АГ у детей и подростков остается актуальной. Это связано, прежде всего, с высокой распространенностью заболевания, а также со значимым риском его трансформации в ИБС и гипертоническую болезнь, которые служат основной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения. АГ наблюдается у 2,4-18% детей и подростков в зависимости от возраста. Механизмы, вовлекаемые в процессе становления первичной АГ и участвующие в процессе ее первичной компенсации, многообразны. Вместе с тем, несмотря на утверждение о мультипатогенности и полиэтиологичности заболевания, многие ученые признают ведущую роль генетической составляющей. В настоящее время придается значение изучению молекулярно-генетических аспектов АГ, в частности анализу полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада. Однако большинство подобных исследований проведено во взрослой популяции. Анализ современной литературы показал, что влияние витамина D на уровень АД у детей подросткового возраста изучено недостаточно. В последние годы большое внимание уделяется оценке КЖ детей с различной патологией, при этом исследования, посвященные изучению КЖ у детей с АГ, единичны.

В связи с указанным наиболее перспективным в совершенствовании ведения детей с первичной АГ является оптимизация оказания медицинской помощи детям с первичной лабильной артериальной гипертензией, улучшение их качества жизни путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий на основании изучения ряда патогенетических механизмов путем включения колекальциферола в комплексную терапию на различных этапах лечения.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

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.

В работе применяли следующие методы исследования: анкетирование, клинические (жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, объективные данные), психофизиологические (детский опросник невротиков В.В. Седнева, цветовой тест Люшера, качество жизни по собственной методике), лабораторные (клинический анализ крови, биохимические показатели: креатинин, мочевины, глюкоза крови, гликозилированный гемоглобин, мочевины, электролиты крови; липидный профиль; гормональная панель: гормоны щитовидной железы, гормоны надпочечников (кортизол, адреналин, норадреналин), кальцидиол сыворотке крови; биохимическое селективное скринирующее исследование аминокислотного состава крови и мочи методом тонкослойной хроматографии; генетическое исследование полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью метода полимеразной цепной реакции; инструментальные (ХМ ЭКГ и СМАД, ЭхоКГ (доплеровский режим), ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников, брахицефальных сосудов); статистические (методы вариационной статистики).

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, 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 включенных в исследование на основании: 1) отсутствия хронических, наследственных и инфекционных заболеваний; 2) отсутствия острых заболеваний в течение 3 недель до начала исследования; 3) отсутствия вредных привычек; 4) отсутствия жалоб на момент исследования; 5) соответствия биологического возраста паспортному; 6) отсутствия признаков патологии при объективном обследовании; 7) нормальных параметров АД, ХМ ЭКГ и СМАД, ЭхоКГ; 8) подписания информированного согласия на участие в исследовании.

На втором этапе исследования группу воздействия составили 43 пациента с первичной лабильной АГ, которым в комплекс немедикаментозной терапии 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 АГ установлен на основании клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков (2020), согласно которым средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, составлял ≥ 95 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующих возраста, пола и роста, а у подростков старше 16

лет – АД > 140/90 мм рт. ст. 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.

Задачами третьего этапа были: оценка влияния степени тяжести АГ, показателей психоэмоционального, вегетативного статуса, содержания кальцидиола, аминокислотного профиля, полиморфизма генов РААС на КЖ детей с первичной лабильной АГ; оценка безопасности и эффективности применения колекальциферола в комплексном лечении первичной лабильной АГ у детей.

Четвертый этап работы включал оценку динамики показателей психоэмоционального, вегетативного статуса, содержания кальцидиола в сыворотке крови и его влияния на уровень АД и КЖ детей с первичной АГ в ходе проспективного двухлетнего наблюдения.

Распределение по возрастным группам осуществляли согласно психолого-педагогической периодизации возраста: младший школьный возраст – от 6 до 10 лет; средний школьный возраст – от 11 до 14 лет; старший школьный возраст – от 15 до 18 лет. Сравнение основной и контрольной групп по возрасту и по полу проведено путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 .

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:

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 эссенциальной 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.

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

большого 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 ± 2,3% пациентов, соответственно, $p < 0,001$), головокружение (34,9 ± 7,3% и 2,3 ± 2,3% пациентов, соответственно, $p < 0,001$), раздражительность, обидчивость (46,5 ± 7,6 и 4,7 ± 3,2% детей, соответственно, $p < 0,001$), повышенную утомляемость (30,2 ± 7,0% и 4,7 ± 3,2% детей, соответственно, $p < 0,001$), диссомнию (30,2 ± 7,0% и 4,7 ± 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 значимо уменьшились проявления конфликтности (51,2 ± 7,6% и 4,7 ± 3,2% пациентов, соответственно, $p < 0,001$), тревоги (32,6 ± 7,1% и 7,0 ± 3,9% подростков, соответственно, $p < 0,01$), нормализовался сон (40,0 ± 7,6% и 4,7 ± 3,2% детей, соответственно, $p < 0,01$), уменьшились проявления дисбаланса вегетативной регуляции (34,9 ± 7,3% и 4,7 ± 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 ± 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 ± 1,3 мм рт. ст. и 135 ± 3,7 мм рт. ст., соответственно). Средние показатели ДАД в течение суток в группе воздействия составили 81 ± 2,1 мм рт. ст. и 85 ± 1,0 мм рт. ст., соответственно. ИГ САД и ДАД был больше 15%, но не превышал значения 24%.

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 ± 9,0% детей ($p < 0,001$).

В ходе проспективного 2-летнего наблюдения в группе воздействия АД находилось в пределах нормы, при этом в группе сравнения повышенное АД наблюдалось на протяжении 6 месяцев у 17 (68,0 ± 9,3%) пациентов ($p < 0,001$), в связи с чем терапия была дополнена антигипертензивными препаратами. Пациенты из группы сравнения достоверно чаще, чем больные группы воздействия, предъявляли жалобы на головную боль (64,0 ± 9,6% и

2,3% детей соответственно, $p < 0,001$). Через 6 месяцев после выписки из стационара жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке статистически значимо чаще имели пациенты из группы сравнения, чем больные группы воздействия ($52,0 \pm 10,0\%$ и $4,7 \pm 3,2\%$ детей соответственно, $p < 0,001$).

В конце 2 - летнего наблюдения повышенная утомляемость при физической нагрузке отсутствовали у детей основной группы. К концу указанного периода наблюдения отсутствие патологических изменений психоэмоционального статуса констатировано у всех детей, получавших в комплексе реабилитационных мероприятий колекальциферол и у 16 ($84,0 \pm 7,3\%$) пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Изменения вегетативного статуса наблюдались у 1 ($2,3 \pm 2,3\%$) пациентов группы воздействия и 11 ($44,0 \pm 9,9\%$) больных группы сравнения ($p < 0,001$).

Под воздействием проводимых на протяжении 12 месяцев лечебно-реабилитационных мероприятий улучшение КЖ констатировано у всех пациентов группы воздействия и 20 ($80,0\% \pm 8,0\%$) больных группы сравнения ($p < 0,05$). К концу 2-летнего наблюдения 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. Предложенный метод прост и удобен в использовании, предполагает индивидуальный комплексный подход, позволяющий более точно определить риск прогрессирования АГ у ребенка и его дальнейший прогноз. При построении нейросетевой модели определения вероятности прогрессирования АГ у детей с помощью генетического алгоритма отбора были выделены пять наиболее значимых факторов риска: дефицит/недостаточность 25(OH)D в сыворотке крови, изменение полиморфизма гена AGT: 704 T>C, повышенная экскреция валина в моче, отягощенный семейный анамнез по АГ, курение подростка. 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 эссенциальной 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.

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, аспарат, 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%). Использованный 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(ОН)D в сыворотке крови. При сохранении недостаточности и/или дефицита 25(ОН)D дозу колекальциферола целесообразно увеличить до 2000 МЕ/1 раз в сутки еще в течение 3 месяцев с последующим контрольным определением 25(ОН)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 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(ОН)D		кальцидиол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирджанова, В. Н. Валидизация русскоязычной версти Health assessment questionnaire (HAQ) [Текст] / В. Н. Амирджанова, Г. М. Койлубаева, Д. В. Горячев // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 2. – С. 59–64.
2. Аргинин и лизин – продукты карбоксипептидазной активности, ассоциированной с фибринолизом [Текст] / А. А. Жлоба [и др.] // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 570–577.
3. Арутюнян, Л. В. Особенности течения артериальной гипертензии, связанные с распределением аллелей и генотипов полиморфного маркера С825Т гена GNB3 среди больных, проживающих в Ростовской области [Текст] / Л. В. Арутюнян, Н. В. Дроботя, А. А. Пироженко // Вестник Национального медико–хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 12 (1). – С. 66–69.
4. Балыкова, Л. А. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме у детей и подростков [Текст] / Л. А. Балыкова, А. В. Краснопольская, А. А. Широкова // Артериальная гипертензия у детей и подростков / А. С. Шарыкин [и др.]. - Рязань, 2017. - С. 107-117.
5. Борисенко, Е. П. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области [Текст] / Е. П. Борисенко, Е. Б. Романцова, А. Ф. Бабцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Т. 60. – С. 57–61.
6. Вахлова, И. В. Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста [Текст] / И. В. Вахлова, Н. А. Зюзева // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 31–36.
7. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. [Текст] / А.М. Вейн, // М: Медицинское информационное агентство – 2003. – С. 752.
8. Возможности суточного мониторирования артериального давления и пробы с дозированной физической нагрузкой в диагностике артериальной

гипертензии у юных атлетов [Текст] / Л. А. Балыкова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 74-79.

9. Гамезо, М.В., Домашенко И.А. Атлас по психологии. [Текст] / М.В. Гамезо // – М.: Просвещение. 2006

10. Глотов, А. С. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензией у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем. [Текст] / А. С. Глотов, Т. Э. Иващенко, Г. И. Образцова // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41, № 1. – С. 18–25.

11. Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин ; под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. – Москва : Торус Пресс, 2015. – С. 576.

12. Громова, О.А. Ноцицепция: роли витамина D [Текст] / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, М.В. Путилина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 146-153.

13. Греков, И. С. Клинико-диагностические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков (обзор литературы) [Текст] / И. С. Греков, А. В. Налетов, Л. Ф. Чалая // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 96 – 104.

14. Дедов, И. И. Российские клинические рекомендации. Эндокринология [Текст] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 592.

15. Джоджуа, Р. А. Генетический полиморфизм у молодых больных гипертонической болезнью: особенности клинических проявлений, течения, лечения и прогноза : дис. канд. мед. наук : 14.01.05 / Джоджуа Рамаз Анзорович ; ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Донецк, 2020. – С. 151.

16. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 4. прил. 1. – С. 1–32.

17. Диагностические подходы при поиске артериальной гипертензии у спортсменов [Текст] / Л. А. Балыкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 220-221.
18. Дроботя, Н. В. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии [Текст] / Н. В. Дроботя, Л. В. Арутюнян, А. А. Пироженко // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 26–30.
19. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные факты о витамине D [Текст] / И. И. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 26–31.
20. Зейд, С. С. К. Оценка статуса витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией [Текст] / С. С. К. Зейд, Л. В. Яковлева // Экология человека. – 2017. – № 5. – С. 38–41.
21. Калинин, О. В. Специфические функции незаменимых аминокислот [Текст] / О. В. Калинин // Молодежь и наука. – 2016. – № 1-2. – С. 2–3.
22. Каладзе, Н. Н. Влияние электросонтерапии на динамику биоритмической активности гормонов адаптации у детей с артериальной гипертензией в процессе санаторно-курортного лечения [Текст] / Н. Н. Каладзе, Н. А. Ревенко // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – № 3. – С. 46–50.
23. Каргина, И. Г. Современные представления о роли витамина D [Текст] / И. Г. Каргина, В. А. Щербак // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 103–105.
24. Кирхнер Ю., Тонкослойная хроматография [Текст] / Ю. Кирхнер. – Москва : Мир, 1981. – С. 612.
25. Кисляк, О. А. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт [Текст] / О. А. Кисляк // Кардиология. – 2014. – № 6. – С. 81–85.
26. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков [Текст] / под ред. Проф. А. А. Александрова [и др.]. – Москва, 2020. – С. 36.

27. Клиническое значение содержания свободных аминокислот для роста и развития детей [Текст] / Л. В. Левчук [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5 (149). – С. 11–15.
28. Клиническое течение гипертензивного синдрома у больных молодого возраста с генетическим полиморфизмом [Текст] / Г. А. Игнатенко [и др.] // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2019. – № 4 (154). – С. 60–66.
29. Ковтун, О. П. Оценка качества жизни детей, страдающих ожирением и артериальной гипертензией [Текст] / О. П. Ковтун, М. А. Устюжанина // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 5–9.
30. Краснопольской, К. Д. Методические рекомендации по выявлению наследственных дефектов обмена [Текст] / К. Д. Краснопольской. – Москва, 1985. – С. 54.
31. Кратнов, А. Е. Связь диастолической дисфункции левого желудочка с развитием нейропатии у больных сахарным диабетом II типа [Текст] / А. Е. Кратнов, О. Е. Сергеева // Клиническая медицина. – 2014. – № 5. – С. 41–43.
32. Кузнецова, Т. Ю. Влияние полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы и NADPH-оксидазы на развитие осложнений артериальной гипертензии [Текст] / Т. Ю. Кузнецова, Д. В. Гаврилов, И. П. Дуданов // Кардиология. – 2015. – Т. 48, № 3. – С. 27–33.
33. Леонтьева, И. В. Артериальная гипертензия у детей и подростков: лекция для врачей [Текст] / И. В. Леонтьева. – Москва, 2017. – С. 60.
34. Леонтьева, И. В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков [Текст] / И. В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 15–24.
35. Леонтьева, И. В. Лечение неотложных состояний (гипертонического криза) у детей с артериальной гипертензией [Текст] / И. В. Леонтьева, Л. А. Балыкова, А. В. Кудашова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 147 – 152.

36. Литвицкий, П. Ф. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот [Текст] / П. Ф. Литвицкий, Л. Д. Мальцева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 95–107.
37. Макарова, С. Г. Обеспеченность микронутриентами и профилактика пищевой аллергии: существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 2) [Текст] / С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 114–121.
38. Макеева, О. А. Полиморфизм генов ACE и GTR1 в патогенезе гипертрофии левого желудочка у человека [Текст] / О. А. Макеева, К. В. Пузырев, Е. Н. Павлюкова // Молекулярная биология. – 2004. – Т. 46, № 6. – С. 991–997.
39. Мальцев, С. В. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период [Текст] / С. В. Мальцев, А. М. Закирова, Г. Ш. Мансурова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 99–103.
40. Машина, Т. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) [Текст] / Т. В. Машина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – № 4. – С. 43–52.
41. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 95–104.
42. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации [Текст] / А. А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 258–271.
43. Методологические подходы к оценке качества жизни, связанного со здоровьем [Текст] / П. А. Воробьев [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2015. – № 8. – С. 20–25.
44. Мутафьян, О. А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и особенности состояния вегетативной нервной системы

у детей и подростков с артериальной гипертензией [Текст] / О. А. Мутафьян, С. В. Кузьмина, В. И. Ларионова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 58–62.

45. Намазова-Баранова, Л. С. Витамины и минеральные вещества в практике педиатра [Текст] / Л. С. Намазова-Баранова, С. Г. Макарова, В. М. Студеникин. – Москва, 2016. – С. 300.

46. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Союз педиатров России [Текст]. – Москва: ПедиатрЪ, 2018. – С. 96.

47. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России [Текст] / А. А. Баранов [и др.]. – Москва, 2017. – С. 152.

48. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр). [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 1–36.

49. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии ассоциации детских кардиологов России [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 1–36.

50. О дозировании витамина D у детей и подростков [Текст] / О. А. Громова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 38–47.

51. Обеспеченность витамином D детей и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения Арктической зоны РФ [Текст] / С. И. Малявская [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 41–44.

52. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста Архангельской области [Текст] / С. И. Малявская [и др.] // Экология человека. – 2016. – № 11. – С. 18–22.

53. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске [Текст] / С. И. Малявская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – С. 681–685.

54. Образцова, Г. И. Результаты суточного мониторинга артериального давления у детей и подростков с повышенным уровнем артериального давления при случайных измерениях [Текст] / Г. И. Образцова, Т. В. Черемных, Ю. Р. Ковалев // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 1. – С. 55–58.

55. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы [Текст] / С. Н. Аверьянов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 218–223.

56. Орлова, Н. В. Кардиология в педиатрии: Новейший справочник [Текст] / Н. В. Орлова, Т. В. Парийская. – Москва : Изд-во ЭКСМО, 2016. – С. 528.

57. Особенности спектра серосодержащих аминокислот и их производных у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от параметров геометрического ремоделирования левого желудочка [Текст] / О. Е. Никитина [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (49). – С. 49–55.

58. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков [Текст] / С. В. Мальцев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32–38.

59. Оценка состава тела как способ выявления предикторов развития метаболического синдрома у детей [Текст] / А. Г. Эдлеева [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3–4 (36–37). – С. 183–186.

60. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – С. 214.
61. Пасиешвили, Т. М. Частота аллельного полиморфизма T-786C промотора гена эндотелиальной NO синтазы у больных бронхиальной астмой и ожирением [Текст] / Т. М. Пасиешвили // Укр. терапевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 75–79.
62. Пахомя, Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии [Текст] / Н. С. Пахомя, О. М. Урусев, А. В. Шаханов // Земский врач. – 2014. – № 3-4 (24). – С. 21–24.
63. Петрова, Н. Н. Качество жизни детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в динамике санаторного лечения [Текст] / Н. Н. Петрова, А. В. Белякова, М. А. Никольский // Педиатрия. – 1999. – № 6. – С. 12–14.
64. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью [Текст] / В. И. Целуйко [и др.] // Укр. кардіологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 21–24.
65. Прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией [Текст] / Е. Л. Школьник [и др.] // Русский кардиологический журнал. – 2016. – № 12 (140). – С. 39–44.
66. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации [Текст] / А. А. Александров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 6, Прил. 1. – С. 1–40.
67. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков / Всероссийское научное общество кардиологов и Ассоциация детских кардиологов России [Текст]. – Москва, 2017. – С. 36.
68. Ревенко, Н.А. Нарушения в системе серотонин/мелатонин как биоритмический механизм раннего старения у детей с артериальной гипертензией [Текст] / Н.А. Ревенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – С. 9.

69. Розанов, В. Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22летнее проспективное наблюдение) [Текст] / В. Б. Розанов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –2006. – № 5. – С. 38–41.
70. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации [Текст] – Москва : ФГБУ «Эндокринологический научный центр», 2015. – С. 88.
71. Рыбакова, К. Д. Биохимические методы диагностики наследственных болезней [Текст] : учебное пособие / К. Д. Рыбакова, Н. А. Кузьмичева. – Москва, 1984. – С. 27.
72. Садыкова, Д. И. Качество жизни подростков с эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / Д. И. Садыкова, И. Я. Лутфуллин // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 114–119.
73. Садыкова, Д. И. Качество жизни подростков с эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / Д. И. Садыкова. – Москва: Palmarium Academic Publishing, 2014. – С. 9.
74. Садыкова, Д. И. Артериальная гипертензия у детей и подростков [Текст] / Д. И. Садыкова // Дело жизни. – 2018. – № 2 (34). – С. 17 – 18.
75. Сергеева Е. В. Изучение маркеров нарушения функции эндотелия при различных формах эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков [Текст] / Е. В. Сергеева, Д. И. Садыкова, Г. Р. Хуснутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 216 – 217.
76. Сергеева, Е. В. Эндотелин-1 как маркер эндотелиальной дисфункции при различных формах эссенциальной артериальной гипертензией у подростков [Текст] / Е. В. Сергеева, Д. И. Садыкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 176 – 177.
77. Состояние вазомедиаторных систем у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / Д. И. Садыкова [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 7 (99) – С. 20 – 24.

78. Салухов, В. В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита [Текст] / В. В. Салухов, Е. А. Ковалевская // Клиническая медицина. – 2018. – № 4. – С. 90–98.
79. Сезонные вариации обеспеченности витаминами и микроэлементами [Текст] / О. А. Лиманова [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 7. – С. 20–27.
80. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст] / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – 2-ое изд., перераб. и доп. – Москва : ГЕОТАР-медиа, 2006. – С. 304.
81. Седнев, В. В. Детский опросник невротизма (ДОН): методические указания [Текст] / В. В. Седнев, З. Г. Збарский, А. К. Бурцев. — Донецк, 1997. – С. 8
82. Сильвестрова, Г. А. Полиморфные маркеры генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы в диагностике артериальной гипертензии у мужчин Центрального региона России [Текст] / Г. А. Сильвестрова, А. А. Голубева, А. Л. Сыркин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 1 (5). – С. 42–45.
83. Синдром артериальной гипертензии в подростковом возрасте и качество жизни [Текст] / В. И. Макарова [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 36–42.
84. Спиридонова, М. Г. О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов, В. П. Пузырев // Клиническая медицина. – 2015. – № 2. – С. 10–16.
85. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение артериальной гипертензии [Текст] / И. Е. Чазова, Ю. Е. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – С. 6–31.
86. Черепанов, А. Н. Качество жизни больных бронхиальной астмой [Текст] / А. Н. Черепанов // Пульмонология. – 2018. – № 2. – С. 25–27.
87. Характер нарушения функции эндотелия при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков (клинико-экспериментальное

исследование) [Текст] / Д. И. Садыкова [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2017. - Т. 23, № 2. - С. 131-140.

88. Шварц, Г. Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты [Текст] / Г. Я. Шварц // Медицинский совет. – 2015. – Вып. 18. – С. 102–110.

89. Швец, О. В. Незаменимая аминокислота лизин: физиологическая роль, диетические источники и физиологическая потребность в детском возрасте [Текст] / О. В. Швец // Педиатрия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 354–359.

90. Шевченко, М. К. Важнейшие незаменимые аминокислоты в рационе школьного питания детей младшего возраста [Текст] / М. К. Шевченко, Е. А. Кириллова, В. Л. Власов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 313–314.

91. Шейбак, В. М. Лейцин, изолейцин, валин: биохимические основы разработки новых лекарственных средств [Текст] / В. М. Шейбак. – Гродно, 2014. – С. 244.

92. Эпидемиологическая ситуация по основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации среди лиц молодого возраста [Текст] / Е. Ю. Зволинская [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 63–69.

93. Юнкеров В.И., Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований [Текст] / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев // Спб.: ВМедА. 2002. – С. 266.

94. Acute and chronic effects of sleep duration on blood pressure [Text] / C. T. Au [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133, N 1. – P. 64–72.

95. Agarwal, A. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging findings with emphasis on increased leptomeningeal FLAIR signal [Text] / A. Agarwal, G. Kapur, D. Altinok // Neuroradiol. J. – 2015. – Vol. 28. – P. 638–643.

96. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents [Text] / P. Y. Chu [et al.] // *World J. Cardiol.* – 2014. – N 6. – P. 234–244.
97. APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems [Text] / M. Flechtner-Mors [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – P. 1587–1594.
98. Associations between knowledge of disease, depression and anxiety, social support, sense of coherence and optimism with health-related quality of life in an ambulatory sample of adolescents with heart disease [Text] / Q. Wang [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2014. – Vol. 24, N 1. – P. 126–133.
99. Association between vitamin D status and obesity in Bulgarian pre-pubertal children: A pilot study [Text] / B. T. Galunska [et al.] // *Int. J. Res. Med. Sci.* – 2016. – N 4. – P. 361–368.
100. Bukoski, R. D. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and ionized Ca²⁺ on ⁴⁵Ca uptake by primary cultures of aortic myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats [Text] / R. D. Bukoski, H. Xue, D. A. McCarron // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1987. – Vol. 146. – P. 1330–1335.
101. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis [Text] / C. Friedemann [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. 4759.
102. Change in weight status and development of hypertension [Text] / E. D. Parker [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 137, N 3. – P. 1662
103. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia [Text] / C. Elkins [et al.] // *J. Ped. Health Care.* – 2019. – Vol. 33, N 4. – P. 494–504.
104. Deal, B. J. Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children [Text] / B. J. Deal, G. S. Wolf, H. Gelbertt // Future publishing company. – 1998. – Vol. 1 – P. 117–125.
105. DeLuca, H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin [Text] / H. F. DeLuca // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80, N 6. – P. 1689–1696.

106. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro [Text] / J. Merke [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 1987. – Vol. 41. – P. 112–114.

107. Effects of recommendations to follow the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet v. usual dietary advice on childhood metabolic syndrome: a randomized cross-over clinical trial [Text] / P. Saneei [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2013. – Vol. 110, N 12. – P. 2250–2259.

108. Effects of sleep patterns and obesity on increases in blood pressure in a 5-year period: report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study [Text] / K. H. Archbold [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161, N 1. – P. 26–30.

109. Efficacy and safety of valsartan in hypertensive children 6 months to 5 years of age [Text] / F. Schaefer [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, N 5. – P. 993–1000.

110. Eiser, C. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review [Text] / C. Eiser, R. Morse // *Quality of Life Research.* – 2016. – N 10. – P. 347–357.

111. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring [Text] / E. O'Brien [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1731–1768.

112. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report [Text] // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128. – P. 213–256.

113. Feasibility, reliability, and validity of adolescent health status measurement by the Child Health Questionnaire Child Form (CHQ-CF): internet administration compared with the standard paper version [Text] / H. Raat [et al.] // *Quality of Life Research.* – 2017. – Vol. 16. – P. 675–685.

114. Gandjour, A. Review of quality-of-life evaluations in patients with angina pectoris [Text] / A. Gandjour, K. W. Lauterbach // *Pharmacoeconomics.* – 1999. – Vol. 16, N 2. – P. 141–152.

115. Garson-Barre, M. The vitamin D 25-Hydroxylase [Text] / M. Garson-Barre // Vitamin D / eds. Feldman D. – San Diego : Academic press, 1997. – P. 41–56.
116. Genetic variants in vitamin D signaling pathways and risk of gestational diabetes mellitus [Text] / A. Shi [et al.] // Oncotarget. – 2016. doi: 10.18632/oncotarget.11984.
117. Gupta, V. Vitamin D: Extra-skeletal effects [Text] / V. Gupta // J. Med. Nutr. Nutraceut. – 2012. – N 1. – P. 17–26.
118. Holick, M. F. Vitamin D deficiency [Text] / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 266–281.
119. Holick, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application [Text] / M. F. Holick. // Ann. Epidemiol. – 2009. – Vol. 19, N 2. – P. 73–78.
120. Holick, M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health [Text] / M. F. Holick // Mayo Clin. Proc. – 2016. – Vol. 81, N 3. – P. 353–373.
121. Hypertension Prevalence Based on Three Separate Visits and Its Association With Obesity Among Chinese Children and Adolescents [Text] / Q. Zhang [et al.] // Front. Pediatr. — 2019. – N 7. – P. 307.
122. Hypovitaminosis D and nocturnal hypertension in obese children [Text] / C. Banzato [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2014. – Vol. 28, N 6. – P. 360–366.
123. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃: studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries [Text] / J. Merke [et al.] // J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 83. – P. 1903–1915.
124. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. [Text] / T. D. O’Connell [et al.] // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136. – P. 482–488.
125. Li, Y. C. 1,25-Dihydroxyvitamin (D)₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system [Text] / Y. C. Li, J. Kong, M. Wei // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 229–238.

126. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children [Text] / N. J. Webb [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82, N 7. – P. 819–826.

127. Lurbe, E. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents [Text] / E. Lurbe, E. Agabiti-Roseic, J. K. Cruickshankd // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, N 10. – P. 1887–1920.

128. Measuring health-related quality of life in children with heart disease [Text] / D. Connolly [et al.] // *Appl. Nurs. Res.* – 2002. – Vol. 15, N 2. – P. 74–80.

129. Motiwalaa, S. R. Vitamin D and cardiovascular disease [Text] / S. R. Motiwalaa, T. J. Wang // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* – 2017. – Vol. 20. – P. 345–353.

130. Motivational interviewing and dietary counseling for obesity in primary care: an RCT [Text] / K. Resnicow [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol.135, N 4. – P. 649–657.

131. Motivational interviewing to treat overweight children: 24- month follow-up of a randomized controlled trial [Text] / S. Broccoli [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 137, N 1. – e20151979.

132. Murni, I. K. Association of vitamin D deficiency with cardiovascular disease risk in children: Implications for the Asia Pacific Region [Text] / I. K. Murni, D. C. Sulistyoningrum, V. Oktaria // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 25. – P. 8–19.

133. Narayan, H. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension [Text] / H. Narayan, D. J. Webb // *Curr. Hypertens Rep.* – 2016. – Vol. 18, N 5. – P. 34.

134. O’Connell, T. D. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy [Text] / T. D. O’Connell, J. E. Berry, A. K. Jarvis // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. 1751–1758.

135. Obstructive sleep apnea and periodic limb movement disorder in a population of children with hypertension and/or nocturnal nondipping blood pressures

[Text] / K. Hartzell [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2016. – Vol. 10, N 2. – P. 101–107.

136. Oh, J. 1,25(OH)₂ Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / J. Oh, S. Weng, S. K. Felton // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 687–698.

137. Pereira-Santos, M. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Pereira-Santos, P. R. Costa, C. A. Santos // Obes. Rev. – 2016. – Vol. 17, N 5. – P. 484.

138. Pourdjabbar, A. The role of vitamin D in chronic heart failure [Text] / A. Pourdjabbar, G. Dwivedi, H. Haddad // Curr. Opin. Cardiol. – 2013. – Vol. 28. – P. 216–222.

139. Prediction of primary vs secondary hypertension in children [Text] / R. Baracco [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2012. – Vol. 14, N 5. – P. 316–321.

140. Predictive properties of plasma amino acid profile for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes [Text] / S. Kume [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 6. – e101219.

141. Predictors of blood pressure and its control in pediatric patients receiving dialysis [Text] / S. M. Halbach [et al.] // J. Pediatr. – 2012. – Vol. 160, N 4. – P. 621–625.

142. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004 [Text] / J. Kumar [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – P. 362–370.

143. Prevalence of vitamin D deficiency in Singapore: Its implications to cardiovascular risk factors [Text] / X. Bi [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – N 11. – e0147616.

144. Resnick, L. M. Calcium-regulating hormones in essential hypertension: relation to plasma renin activity and sodium metabolism [Text] / L. M. Resnick, F. B. Muller, J. H. Laragh // Ann. Intern. Med. – 1986. – Vol. 105. – P. 649–654.

145. Rigby, W. F. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Specific inhibition at the level of messenger RNA [Text] / W. F. Rigby, S. Denome, M. W. Fanger // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79. – P. 1659–1664.
146. Quality of life, depressed mood, and self-esteem in adolescents with heart disease [Text] / M. Cohen [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2017. – Vol. 69, N 4. – P. 313–318.
147. Scragg, R. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 713–719.
148. Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths [Text] / E. Lurbe [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62. – P. 410–414.
149. Somjen, D. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxy-lase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds [Text] / D. Somjen, Y. Weisman, F. Kohen // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1666–1671.
150. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment or drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, doubleblind, crossover trial [Text] / B. Williams [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, N 10008. – P. 2059–2068.
151. Sritipsukho, P. Health-related quality of life in children with chronic diseases at Thammasat University Hospital [Text] / P. Sritipsukho, J. Poomsitong // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2013. – Vol. 95, N 1. – P. 8–12.
152. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice--an exploratory study [Text] / M. M. Damasceno [et al.] // *J. Clin. Nurs.* – 2011. – Vol. 20, N 11–12. – P. 1553–1560.
153. The importance of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents [Text] / B. Valent-Morić [et al.] // *Acta Clin. Croat.* – 2012. – Vol. 51, N 1. – P. 59–64

154. The PedsQL Family Impact Module: Preliminary reliability and validity [Text] / J. W. Varni [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2014. – N 2. – P. 55.
155. Tumer, L. The extra-osseous effects of vitamin D [Text] / L. Tumer // Calcium and vitamin D metabolism / ed. by A. Hasanoglu. – Published by Danone Institute Turkey Association, 2010. – P. 13–23.
156. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblasts [Text] / S. B. Zanello [et al.] // Horm. Metab. Res. – 1997. – Vol. 29. – P. 231–236.
157. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study [Text] / S. Budhathoki [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 10. – e0164648.
158. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis [Text] / G. Di Spigna [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 20, N 22. – P. 4664–4669.
159. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review [Text] / S. Pilz [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2009. – Vol. 6, N 10. – P. 621–630.
160. Vitamin D supplementaytion guidelines [Text] / P. Pludowski [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2017. – C. 021.
161. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment [Text] // World Health Forum. – 1996. – Vol. 17, N 4. – P. 354–356.
162. White, W. B. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., 2013 [Text] / W. B. White, J. R. Turner, D. A. Sica // J. Am. Soc. Hypertens. – 2014. – Vol. 8, N 10. – P. 743–757.