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

На правах рукописи

Колесникова Наталья Андреевна

ХАРАКТЕР ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ИХ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ У ПОДРОСТКОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

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

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

Донецк – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр.

ОГЛАВЛЕНИЕ 2
ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 13
1.1. Взаимосвязь стресс-индуцированной дисфункции вегетативной нервной системы с состоянием сердечно-сосудистой системы у детей и подростков. 13
1.2. Роль вегетативной нервной системы в возникновении и эволюции сердечно-сосудистых заболеваний 27
1.3. Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем во время стресса 36
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 44
2.1. Объект исследования 44
2.2. Методы исследования 46
2.2.1. Лабораторные методы исследования 50
2.2.2. Инструментальная оценка состояния сердечно - сосудистой системы 51
2.2.3. Оценка качества жизни 55
2.2.4. Статистическая обработка результатов исследования 59
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ 60
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО, ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА, СТРЕСС-АКТИВИРУЮЩЕГО И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЗВЕНА СТРЕСС-СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ 71
4.1. Показатели психоэмоционального и вегетативного статуса 71

4.2. Состояние стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы 76
4.3. Состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы 82
4.4. Толерантность к физической нагрузке у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы 84
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГАММА-АМИНО-БЕТТА-ФЕНИЛМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ГИДРОХЛОРИДА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОДРОСТКОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ 90
5.1. Эффективность использования γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы через 1 месяц от начала лечения 90
5.2. Эффективность использования γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы через 3 месяца от начала лечения 98
5.3. Качество жизни подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы при включении γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении 2-летнего амбулаторного наблюдения 105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 110
ВЫВОДЫ 122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 124
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний подростков [20; 141]. По данным эпидемиологических исследований, до 80% детей страдают вегето-сосудистой дисфункцией (ВСД) [84; 114]. До настоящего времени роль психовегетативных соотношений в формировании функциональных кардиальных нарушений у подростков является малоизученной, а потому актуальной проблемой педиатрии и детской кардиологии [13; 17; 114]. Клиническая симптоматика данной патологии отличается полиморфизмом, часто маскируется под другие заболевания, поэтому выявление новых клинико-функциональных особенностей функциональных кардиоваскулярных нарушений у подростков с различным вегетативным и психоэмоциональным статусом представляет научный интерес и имеет практическую значимость [76; 98; 107; 152].

Согласно современным представлениям, дисфункция сегментарных и надсегментарных центров вегетативной нервной регуляции лежит в основе развития патологии висцеральных систем, в том числе, сердечно-сосудистой [115; 135; 156]. Известна роль симпатического и парасимпатического отделов в модуляции сердечного ритма [21; 78]. В то же время, имеется недостаток сведений о значении ГАМК-ергических структур надсегментарного уровня вегетативной регуляции в развитии функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы [110]. Следует отметить, что в Донбассе ситуация усугубляется социальным стрессом, отягощенным продолжающимся локальным военным конфликтом. В связи с этим целесообразно оценить эффективность применения ноотропов в лечении нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы подростков.

Степень разработанности темы исследования.

Известно, что вегетативная нервная система (ВНС) всегда принимает участие в формировании сердечного ритма. Любая аритмия сопровождается изменениями в ВНС, однако степень вегетативных изменений при различных нарушениях ритма сердца (НРС) различна: в одних случаях ВНС принимает участие в формировании аритмии, в других – является ведущим этиопатогенетическим фактором НРС [32; 33; 37; 45]. Активация стресс-лимитирующих систем приводит к ограничению длительности и интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию, и соответственно, длительности и интенсивности самой стресс-реакции, а также оказывает цитопротекторное действие и таким образом повышает резистентность клеток и органов к повреждающему действию стрессорных гормонов [53; 107; 178]. Доказано, что ритм и сила сердечных сокращений, регулируемые через симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, реагируют на любые изменения условий среды [88; 141].

Таким образом, изменение ритма сердца в определенной мере характеризуют метаболическое равновесие и определенный баланс между тонусом симпатического и парасимпатического отделов. Оценка состояния ВНС необходима для выбора оптимальной тактики лечения, прогнозирования течения заболевания и предупреждения развития органической кардиальной патологии.

Цель исследования: улучшение качества жизни подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий на основании изучения характера психовегетативных изменений и включения γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплексную терапию на различных этапах лечения и реабилитации.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту регистрации функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у подростков Донецкого медицинского общеобразовательного лицея-предуниверсария.

2. Установить характер психовегетативных изменений у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

3. Определить баланс стресс-активирующих и стресс-лимитирующих звеньев стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

4. Провести оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

5. Разработать, внедрить и оценить эффективность комплексной программы лечебно-реабилитационной коррекции психовегетативных изменений у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

Объект исследования: функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у подростков.

Предмет исследования: психоэмоциональный, вегетативный статус, качество жизни, маркеры стресс-активирующей и стресс-лимитирующей части стресс-системы.

Методы исследования: анкетирование, клинические (жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, объективные данные), психофизиологические (тест дифференцированной самооценки функционального состояния, детский опросник неврозов В.В. Седнева, цветовой тест Люшера, исходный вегетативный тонус организма, качество жизни, оценка ситуативной и личностной тревожности с помощью теста Спилбергера-Ханина и экспресс-диагностика невроза К. Хекка и Х. Хесса); лабораторные (биохимические показатели: креатинин, мочевина, 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; кортикотропный рилизинг-фактор (КТРФ), гистамин, серотонин, интерлейкин 1β (IL 1β), интерлейкин 6 (IL 6), β-эндорфин, серотонин, интелейкин 4 (IL 4) в сыворотке крови; инструментальные (стандартная ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (Холтер ЭКГ) со статистическим и спектральным анализом вариабельности ритма сердца, допплер эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), тредмил-тест, ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников, брахицефальных сосудов); статистические (методы вариационной и альтернативной статистики).

Научная новизна.

В работе впервые проведена комплексная оценка психоэмоционального и вегетативного статуса, функционального состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни подростков Донецкого медицинского общеобразовательного лицея-предуниверсария Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Впервые оценен баланс стресс-активирующих и стресс-лимитирующих звеньев стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы. Изучена эффективность и безопасность применения патогенетически обоснованной программы коррекции функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у подростков, включающей γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной задачи: оптимизация оказания медицинской помощи подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, улучшение их КЖ путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий. При обследовании детей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы важно учитывать параметры психоэмоционального и вегетативного статуса с использованием теста Спилбергера-Ханина, экспресс-диагностики невроза К. Хекка и Х. Хесса, а также оценки КЖ. Для оценки толерантности к физической нагрузке у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы рекомендовано проведение тредмил-теста. Для оценки реакции организма на стресс целесообразно определять серотонин, β-эндорфин, CD 25, IL 2, IL 4. У детей с функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, имеющих астению и ваготонию, в комплекс терапии целесообразно включать γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид.

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 подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками обнаружены изменения психоэмоционального и вегетативного статуса: конфликтность, повышенный уровень тревожности, астения, диссомния, вегетативная дисрегуляция различной степени.

2. Реакция стресс-активирующей части стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы выражалась в нормальном уровне кортикотропного рилизинг-фактора (КТРФ), нормальном уровне кортизола, повышенном уровне гистамина, нормальном уровне IL 1, нормальных средних значениях IL 6, повышении CD 25 с активацией Т-лимфоцитов.

3. Стресс-лимитирующее звено стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы характеризовалась повышенным уровнем серотонина, умеренным снижением уровня β-эндорфина, превышением показателя средних значений IL 4.

4. Патологическая реакция гемодинамического ответа (гипотоническая, дистоническая), низкие показатели ИР и максимального двойного произведения, повышение ХР, функциональные изменения ЭКГ, замедленное восстановление ЧСС характеризуют снижение адаптационных возможностей организма у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

5. Проведение комплексной программы лечебно-реабилитационной коррекции с включением γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида сопровождалось исчезновением аритмии или уменьшением выраженности аритмического синдрома, улучшением показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, качества жизни.

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 и V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать… болезнь» (2019 г., 2021 г., Донецк), Республиканской научно-практической online-конференции «Республиканский и международный опыт

охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи» (2020 г., Донецк), 75-й Научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2021» (2021 г., Минск), VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (2021 г., Нижний Новгород), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов и студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин», посвященной 90-летию Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва (2021 г., Саранск), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской кардиологии», посвященной памяти профессора С.С. Остропольца (2021 г., Донецк), Республиканской научно-практической конференции «Кардиоревматология детского возраста: проблемы, успехи и перспективы» (2021 г., Донецк), на Апробационном семинаре *по специальности 14.01.08 – педиатрия* при Диссертационном совете Д 01.009.01 на базе ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (21.01.2022, протокол № 8), заседании совета Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодёжи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (02.02.2022, протокол № 6).

Внедрение результатов работы.

По материалам диссертации подготовлено рационализаторское предложение: «Способ коррекции функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у подростков» (Донецк, 2021).

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).

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре педиатрии № 3, кафедре пропедевтики педиатрии, кафедре

анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. 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 подготовлено рационализаторское предложение, данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из них 4 научных статьи 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, одна глава в монографии, одна глава в учебном пособии, 5 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 148 страницах печатного текста (основной текст – 116 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который содержит 189 наименования

использованных литературных источников (145 – на кириллице и 44 – на латинице). Работа иллюстрирована 17 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1
ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Взаимосвязь стресс-индуцированной дисфункции вегетативной нервной системы с состоянием сердечно-сосудистой системы у детей и подростков.

Сердечно-сосудистая система (ССС) – одна из наиболее важных систем жизнеобеспечения, оценка деятельности которой дает возможность диагностировать как органические, так и функциональные изменения в организме [53; 107; 153; 154; 172; 184]. ССС является универсальным показателем адаптации детского организма к воздействию различных неблагоприятных факторов, таких как малейшие изменения гомеостаза, изменения деятельности высших вегетативных центров. Клиническим критерием состояния адаптации организма к воздействию неблагоприятных факторов являются показатели сердечного ритма, что указывает на важность его динамического исследования [54; 55, 61; 67; 105; 126; 129; 130]. ССС принадлежит роль индикатора адаптационно-приспособительных реакций организма [82, 83; 129; 130]. Важно определить их отклонения на ранних стадиях для своевременной коррекции [16, 40, 71; 83; 120; 128; 134; 144]. ССС участвует в процессах развертывания и реализации генетической программы, чем и объясняется становление и развитие остальных систем. Ритм и сила сердечных сокращений, регулируемые через симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, очень чутко реагируют на любые изменения условий среды. Сила и ритм сердечных сокращений несут информацию о состоянии регулирующих их систем [18; 147; 148; 156; 157]. Энергетический механизм занимает ведущее место в процессах приспособления. Именно поэтому система кровообращения играет существенную роль в процессе адаптации, что связано, прежде всего, с её функцией транспорта питательных веществ и кислорода – основных источников энергии для клеток и

тканей. Когда клеткам начинает не хватать энергии, в организме активизируются механизмы адаптации. Увеличение мощности клеточных систем, повышение синтеза белков и нуклеиновых кислот в клетках обуславливает переход организма от кратковременной (срочной) адаптации к более стабильной, долговременной [52; 78; 83; 155; 168]. Различные условия внешней среды и естественной деятельности приводят к разнонаправленным изменениям показателей центральной и церебральной гемодинамики, а также регуляции сердечного ритма, которые обеспечивают необходимый уровень метаболизма в развивающемся организме. Изучение реакций сердца и сосудистой системы на разнообразные воздействия является одним из основных вопросов адаптации, поскольку изменение параметров кровообращения позволяет оценить приспособительные возможности организма [67; 106; 175]. Важно использовать анализ наиболее доступного показателя системы кровообращения – ритма сердца – вариабельность кадиоинтервалов, изучение которой позволяет выяснить степень активности различных звеньев регуляторного механизма и составить представление о выраженности общей адаптационной реакции организма на то или иное стрессорное воздействие [13; 92; 163].

Известно, что вегетативная нервная система (ВНС) всегда принимает участие в формировании сердечного ритма [8; 21; 32; 48; 51]. Любая аритмия сопровождается изменениями в ВНС [35; 53; 71; 84; 99]. Однако степень вегетативных изменений при различных НРС различна: в одних случаях ВНС принимает участие в формировании аритмии, в других – является ведущим этиопатогенетическим фактором НРС [33; 49; 82; 138]. Доказано, что связующим звеном в цепи «стресс – аритмия – внезапная смерть» являются медиаторы вегетативной нервной системы и их рецепторы [148].

Нервная регуляция сердечной деятельности осуществляется с помощью центральных и местных механизмов [20]. К центральным относится система блуждающего и симпатического нервов, которые отличаются в морфологическом и функциональном отношении [39]. Текущая активность этих отделов является

результатом многоконтурной и многоуровневой реакции системы регуляции кровообращением, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального для организма приспособительного ответа.

Нейрогистологические исследования показали, что синусовый и атриовентрикулярный узлы находятся, в основном, под влиянием блуждающего и, в меньшей степени, симпатического нерва, в то время как желудочки контролируются, в основном, симпатическим нервом [144].

Наиболее распространенной и обоснованной теорией взаимодействия отделов ВНС в регуляции сердечной деятельности является теория «акцентированного антагонизма» M. Levy. Суть ее состоит в том, что ингибирующее влияние парасимпатической активности прямо пропорционально уровню симпатической активности в сердце на пре- и постганглионарном уровнях. Биохимический механизм этих взаимодействий на пресинаптическом уровне состоит в задержке высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон синусового узла под воздействием ацетилхолина и мускариновых холинэргических рецепторов, расположенных на окончаниях этих симпатических волокон.

Установлено, что холинергические влияния ведут к возникновению различных видов суправентрикулярных аритмий, включая трепетание и фибрилляцию предсердий [181]. Аритмогенное действие вагуса в конечном счете повышает вероятность развития цикла re-entry [14].

Постсинаптический антагонизм связан с взаимодействием циклических нуклеотидов в клетках-эффекторах и стимуляцией мускариновых рецепторов на мембранах иннервируемых клеток при формировании клеточной реакции на раздражение бета-адренергических рецепторов. Это обеспечивает парасимпатическое участие в клеточной реакции на норадреналин из окончаний симпатических волокон и на адреналин из циркулирующей крови. Акцентированный антагонизм проявляется в том, что действие вагуса на снижение ЧСС возникает только в условиях достаточной активности

симпатического отдела. Угнетающее же влияние блуждающего нерва на частоту импульсов автоматических клеток состоит в противодействии высокому уровню симпатической активности [21].

Симпатическое влияние на синусовый узел, в отсутствие влияния других регулирующих факторов, способно увеличить ЧСС значительно выше уровня истинной активности автоматических клеток синусового узла (до 200 импульсов в минуту у молодых), чего в норме не бывает благодаря ингибирующему влиянию вагуса. В норме может развиваться синусовая аритмия благодаря колебаниям парасимпатического влияния на сердце. Во время вдоха импульсы от рецепторов легких, реагирующих на растяжение, по блуждающим нервам поступают в продолговатый мозг и вызывают угнетение кардиодепрессивной области. Тоническая активность блуждающего нерва ослабляется, и ЧСС увеличивается [147].

Функциональные расстройства вегетативной нервной системы могут нарушать деятельность синусового узла и вызывать брадиаритмии. В литературе приводятся противоречивые данные об изменениях в этой сфере у пациентов с СССУ. Так, Л. С. Чутко [9] при проведении кардиоинтервалографии (КИГ) и анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) сделал вывод о преобладании у пациентов с синдромом слабости синусового узла СССУ ваготонии. В то же время Е. В. Быков и соавт. [18] приводят сведения о том, что при СССУ наблюдаются усиление симпатических влияний и уменьшение ВРС. Авторы объясняют это компенсаторным усилением симпатической активности в ответ на хронотропную несостоятельность сердца, хотя и не исключают возможность влияния сопутствующей патологии. Кроме того, установлено, что у пациентов с неосложненным СССУ преобладает вагусная составляющая ритма, а в группе больных с СССУ и синкопальными состояниями имеется тенденция к преобладанию симпатического компонента [123].

На синоаурикулярном уровне нет строгого разграничения симпатического и парасимпатического влияния, и конечный результат (ЧСС и скорость проведения)

не обусловлен простым сложением или вычитанием прямого угнетающего воздействия вагуса и возбуждающего действия симпатикуса [55].

На уровне атриовентрикулярного узла влияние обоих отделов ВНС более разграничено, изменение времени предсердно-желудочкового проведения в ответ на повышение симпатической или парасимпатической активности зависит от тонуса другого отдела [143]. Е. А. Гавриловой [28] доказано, что регуляторное влияние обоих отделов ВНС на предсердно-желудочковое проведение точно сбалансировано, поэтому полная вегетативная блокада на время предсердно-желудочкового проведения почти не влияет.

Таким образом, в функциональном отношении симпатические и блуждающие нервы действуют на сердце противоположно друг другу. Блуждающий нерв снижает тонус сердечной мышцы и автоматизм в основном синусового узла и в меньшей степени атриовентрикулярного соединения, в силу чего сердечные сокращения урежаются. Он также замедляет проведение возбуждения от предсердий к желудочкам. Симпатический нерв учащает и усиливает сердечные сокращения.

Выделяют интракардиальные и экстракардиальные механизмы регуляции сердечного ритма. Первые обусловлены свойствами миокарда и включаются при перемене положения тела, увеличении объема циркулирующей крови и повышении периферического сопротивления. Экстракардиальные уровни регуляции осуществляются вегетативной и эндокринной системами. А. А. Еременко и соавт. [43] механизмы регуляции сердечного ритма делят в зависимости от длительности эффекта воздействия на три группы:

1) кратковременного действия (барорефлексы, действие гормонов – адреналина, норадреналина);

2) промежуточного действия (релаксация напряжения сосудов, ренин – ангиотензиновая система);

3) длительного действия (регуляция внутрисосудистого объема крови и емкости сосудов).

У значительной части пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной аритмией имеется клиническое проявление вегетативных нарушений, обусловленных централизацией управления сердечным ритмом [94]. Это сопровождается либо повышением функциональной активности симпатического отдела при пароксизмальной атриовентрикулярной тахикардии и идиопатической фибрилляции предсердий, либо значительным ее снижением у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне органических заболеваний и нарушений проводящей системы сердца [181]. У этих пациентов имеет место дисбаланс внутрисердечной вегетативной регуляции, заключающийся в повышении вагусных влияний на водителя ритма и относительном преобладании симпатической иннервации нижележащих участков проводящей системы сердца, в частности, атриовентрикулярного узла, эктопических очагов и зон re-entry в миокарде предсердий [138]. По данным спектрального анализа вариабельности ритма сердца, для больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями характерно усиление симпатического и ослабление парасимпатического тонуса, и, кроме того, учащение приступов сопровождается усилением симпатической активности [88, 128]. Таким образом, эти показатели могут помочь в прогнозировании возможности развития суправентрикулярных аритмий у пациентов с бессимптомным их течением.

Волокна парасимпатической нервной системы, иннервирующие сердце, также находятся в состоянии непрерывного возбуждения. Тоническая импульсация в волокнах блуждающего нерва постоянно оказывает на сердце отрицательное инотропное действие, снижая интенсивность сокращения желудочков и урежая ЧСС [166]. По мнению Н.Н. Каладзе и соавт. [52], роль тонуса блуждающего нерва состоит в создании в сердце резервов, необходимых при повышенной сердечной активности.

О.И. Коломиец и соавт. [58] при определении вегетативного гомеостаза у детей с экстрасистолией (ЭС) установлено, что у всех обследованных имела место дисрегуляция ВНС, при этом у 90,0% пациентов выявляли ваготонию, у 10,0%

больных – нормотонию. У детей с ЭС преобладал гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности.

Е. В. Криворученко [66] при оценке ВРС у детей с различными НРС доказано, что вегетативная регуляция у пациентов с различными вариантами СССУ характеризуется большей активностью гуморально-метаболического звена, у детей с ЭС – симпатического звена ВНС.

Изучено влияние вегетативной регуляции на возникновение пароксизма фибрилляции предсердий [73; 168]. Выделяют вагусную, адренергическую и смешанную формы пароксизмальной фибрилляции предсердий. Доказано, что частые пароксизмы сопровождаются сочетанным увеличением симпатического и парасимпатического влияния. Основные параметры ВРС у больных с вагусной формой достоверно больше, чем при адренергической, а высокая вариабельность ассоциируется с повышенной уязвимостью предсердий [123]. Е. В. Неудахиным и соавт. [84] изучено состояние вегетативной регуляции у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией или трепетанием предсердий в ближайший период после купирования приступа. Результаты показали, что в группе с фибрилляцией предсердий на 10-е и на 30-е сутки преобладал парасимпатический тонус, а в группе с трепетанием предсердий – симпатическая активность. Кроме того, повышение парасимпатической активности отчетливо коррелировало с выраженностью аритмии. Н. Н. Каладзе с соавт. [52] указывают, что прогрессирующее усиление парасимпатического влияния является фактором риска рецидивов пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий. А. Г. Скрипченко [110] экспериментально доказано, что длительная фибрилляция предсердий характеризуется избыточной вагусной активностью. Клиническим подтверждением указанного являются результаты работ В. А. Шашель [114], которые при обследовании практически здоровых лиц с синдромом ранней реполяризации желудочков выявили, что основным фактором риска возникновения фибрилляции предсердий был повышенный тонус парасимпатического отдела ВНС. Установлена зависимость состояния ВНС от

длительности заболевания. Так, у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий в сроки 1-3 года с момента ее развития показатели ВРС увеличивались за счет повышения тонуса парасимпатической нервной системы, играющей адаптационную роль [11]. Через три года вариабельность уменьшалась, что свидетельствовало о снижении компенсаторной функции парасимпатического отдела ВНС.

Особый интерес представляет состояние вегетативной регуляции у лиц с желудочковой тахикардией. А. А. Плетневым [90] при проведении анализа ВРС установлено, что показатели ВРС у больных с идиопатической желудочковой тахикардией достоверно отличались от здоровых в сторону снижения и не сопровождались изменением симпатовагусного баланса. Автором у пациентов данной группы отмечено ослабление активности подкорковых нервных центров, наиболее выраженное при устойчивой желудочковой тахикардии. Анализ ВРС при желудочковой тахикардии в сочетании с пролапсом митрального клапана показал, что в течение суток у больных имеют место значительные колебания тонуса ВНС с преобладанием симпатической активности. По мнению Н. Н. Каладзе [52], снижение показателей ВРС у пациентов с пролапсом митрального клапана является предиктором возникновения желудочковой тахикардии. По данным О. И. Коломиец [58], у пациентов с ИБС и желудочковой тахикардией вегетативный баланс характеризуется смещением в сторону симпатической активности и напряжением процессов регуляции сердечной деятельности. Наряду с указанным у больных данной группы выявлены увеличение вариабельности и усиление централизации управления сердечным ритмом в сравнении с пациентами без желудочковой аритмии. По мнению автора, снижение ВРС у пациентов и появление «стабильного» ритма свидетельствуют о высокой вероятности развития опасных для жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти.

Стресс-система – сложный регуляторный комплекс, который помогает координировать гомеостаз в обычных условиях и играет ключевую роль в

активации и координации всех изменений в организме, составляющих адаптивную реакцию на стрессоры. В соответствии с данными современных исследований, эта система состоит из центрального звена и двух периферических ветвей, которые осуществляют связь центрального звена с организмом. Центральное звено находится в головном мозге: в гипоталамусе и других отделах ствола мозга. Гипоталамус – «дозорный» центральной нервной системы, ответственный за нервную регуляцию эндокринных функций, который получает информацию о появлении стрессора и «запускает» работу стресс-системы. Активация стрессорной системы происходит в диаметрально противоположных ситуациях. Активация стрессорного ответа во время спонтанных угрожающих ситуаций, которые находятся вне зоны контроля индивидуума (на которые он не может повлиять), связаны с дисфорией. Телеология этого феномена гласит, что данный механизм, благодаря которому индивидуум избегает или учится избегать ситуаций, которые могут быть пагубными для его существования. Центральное звено стресс-системы объединяет три основных группы нейронов: нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (КРГ-нейроны), которые вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), то есть гормон, стимулирующий секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе (центральной эндокринной железе) и тем самым активирующий гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, или «ось»; нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (АВ – нейроны), вырабатывающие гормон аргинин-вазопрессин – АВ (чаще его называют просто вазопрессин); группы нейронов (НА-нейроны), синтезирующих катехоламины, главным образом норадреналин (НА), в стволе мозга – гипоталамусе и других отделах; ключевую роль играет центр НА-нейронов – «синее пятно». Существенно, что гормоны и медиаторы, продуцируемые нейронами центрального звена стресс-системы, обладают многими функциями, которые определяют весь комплекс процессов, реализующихся при стресс-реакции. Так, например, КРГ является самостоятельным нейрогормоном. С одной стороны, КРГ, выделяясь из КРГ-

нейронов гипоталамуса и попадая в портальную систему гипофиза, «запускает» активацию гипофизарно-адреналовой оси (в связи с чем Г. Селье назвал его «рилизинг-фактором стресса»). С другой стороны, он играет ключевую роль в реализации поведенческих и гормональных реакций на эмоциональные стрессоры, участвует в изменении функции висцеральных органов и иммунной системы при стрессе. Основные звенья стресс-системы тесно взаимодействуют с тремя другими отделами ЦНС: мезокортикальной и мезолимбической дофаминовыми системами, которые включают префронтальную кору головного мозга и nucleusaccumbus; комплексом амигдала – гиппокамп; опиоидергическими нейронами аркуатного ядра гипоталамуса, богато иннервируемого НА-содержащими волокнами, выходящими из НА нейронов синего пятна и других НА-ергических структур ствола мозга. В целом стресс-система получает информацию от окружающей среды и организма через разнообразные сенсорные системы и кровоток, от «бодрствующего» мозга – через амигдалу и гиппокамп и от «эмоционального» мозга – через мезокортико-лимбическую систему. Таким образом, когда человек находится в состоянии анестезии-наркозаседации, реализация стресс-реакций осуществляется через мезокортиколимбическую систему, при проведении интенсивной терапии вне седации – через амигдалу и гиппокамп. Физиологическим спутником стресс-реализующей системы является стресс-лимитирующая, основная задача которой заключается в модуляции эффектов симпатоадреналовой, вагоинсулярной, гипофизарно-адренокортикальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [156]. Стресс-лимитирующая система организма включает в себя центральные, относительно медленные ГАМК-ергические и опиоидергические факторы, и периферические составляющие: аденозин, простагландины и антиоксидантную систему [165]. В результате деятельности стресс-лимитирующих систем происходит ограничение интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стрессреакцию, а также длительность и интенсивность самой стресс-реакции. Показано, что при стрессе увеличивается синтез и секреция

определенными нейронами головного мозга центральных стресс-лимитирующих систем – ГАМК-ергической [169], дофаминергической [172], серотонинергической [182; 183], опиоидной, пролактинергической [186]. А в роли стресс-лимитирующих систем, действующих преимущественно в периферических органах и тканях, функционируют системы простагландинов [184], аденинуклеотидов [110; 178], антиоксидантная система [110; 157]. Эти системы способны модулировать активность стресс-реализующих систем, ограничивать чрезмерные эффекты катехоламинов, глюкокортикоидов и других гормонов и таким образом предупреждать и ограничивать стрессорные повреждения. Активация стресс-лимитирующих систем приводит к ограничению длительности и интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию, и соответственно, длительность и интенсивность самой стресс-реакции, а также оказывает цитопротекторное действие и таким образом повышает резистентность клеток и органов к повреждающему действию стрессорных гормонов [178]. Таким образом, представляется важным рассмотреть роль центральных и периферических стресс-лимитирующих систем в предупреждении и ограничении стресс-реакции и эффективность их функционирования при экстремальных воздействиях. ГАМК-ергическая центральная тормозная система организма. В регуляции протекторной способности организма при хирургической агрессии ведущую роль играет эндогенный тормозной ГАМК-ергический механизм. ГАМК-ергическая тормозная система представлена в центральной нервной системе ГАМК-ергическими нейронами, а метаболизм ее медиаторов осуществляется почти во всех тканях и органах. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) оказывает влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, дыхание и окислительное фосфорилирование, утилизацию главных источников энергии, участвует в регуляции осмотических процессов, обладает антигипоксическим действием [174]. Выявлена прямая активация ГАМК-ергической системы катехоламинами, выделяющимися при стресс-реакции [176]. Такая активация ГАМК-ергической системы может, в свою очередь, по механизму обратной связи

ограничивать активность стресс-реализующих систем и саму стрессреакцию. Установлено, что введение экзогенной ГАМК или ее метаболита гаммаоксимасляной кислоты (ГОМК) ограничивает и предупреждает стрессорные повреждения [176]. Избыток катехоламинов и кортикостероидов, возникающий при стрессреакции, вызывает угнетение активности ГАМК-трансаминазы – фермента, разрушающего ГАМК, что приводит к увеличению его содержания в головном мозге [171]. Однако при стрессе повышение содержания ГАМК наблюдается именно в тех зонах мозга, где отмечено снижение активности ГАМК-трансаминазы. Важно отметить, что стресс-реакция, вызванная различными факторами, закономерно сопряжена с активацией ГАМК-ергической системы. Болевой стресс приводит к увеличению содержания ГАМК в коре, в меньшей степени в гипоталамусе и других зонах мозга. При этом связь тормозного ГАМК-механизма с ноцицептивной системой проявляется в том, что избыток катехоламинов и кортикостероидов, неизбежный при операционном стрессе, вызывает угнетение активности ГАМК-трансаминазы – фермента разрушения ГАМК, что приводит к увеличению ее содержания в головном мозге [171]. Установлено, что ГАМК оказывает блокирующее действие на афферентные потоки болевых импульсов, которые могут вызывать и потенцировать стрессреакцию. ГАМК способна усиливать обмен белков мозга, что свидетельствует о стимулировании внутриклеточной регенерации, стимулирует включение аминокислот в молекулы белков в рибосомальной системе мозга [153]. С медиаторной функцией ГАМК связано участие в регуляции моторной активности, поддержание судорожного порога, формирование эмоционального поведения в осуществлении высших интегративных функций мозга, регуляция высвобождения гормонов передней доли гипофиза, взаимодействие с другими системами нейротрансмиттеров как в ЦНС, так и на периферии. ГАМК и ее метаболиты усиливают мозговой кровоток, повышают дыхательную активность тканей головного мозга, увеличивают поглощение кислорода и окислительное фосфорилирование в тканях мозга, улучшают утилизацию мозгом глюкозы,

стимулируют энергетические процессы и синтез АТФ, воздействуют на мембранный транспорт в ЦНС, облегчают удаление из мозга токсических продуктов обмена. При длительных и сильных стрессорных воздействиях происходит постепенное замедление процессов инактивации ГАМК и увеличение ее содержания в структурах переднего мозга. Антиноцицептивная способность ГАМК осуществляется за счет двух основных механизмов. Во-первых, ГАМК может ограничить в гипоталамусе на постсинаптическом уровне секрецию рилизинг-фактора АКТГ и, тем самым, активацию гипофизарно-адреналового звена стресс-реакции, тонического ингибиторного влияния на популяцию нейронов в гипоталамусе. ГАМК-нейроны оказывают тоническое тормозящее влияние на активность центров в заднем гипоталамусе, осуществляющих симпатический контроль за сердечно-сосудистой системой. Во-вторых, ГАМК способна на пресинаптическом уровне тормозить высвобождение катехоламинов на синаптических терминалях в органах и тканях, и таким образом ограничивать адренергические эффекты. Один из метаболитов ГАМК – ГОМК – обладает прямым тормозным действием, проникает через ГЭБ и в больших дозах вызывает наркотический сон. Установлено, что ГОМК обладает способностью переводить процесс окислительного фосфорилирования на иной метаболический уровень с более высокой скоростью транспорта электронов по дыхательной цепи, при высоком сопряжении окисления и фосфорилирования. Ограничивая, таким образом, возбуждение стресс-реализующих систем, введение ГОМК предотвращает или уменьшает стрессорную активацию процессов липопероксидации, лабилизацию лизосом, гиперферментемию, нарушение сократительной функции сердца и язвенные поражения слизистой желудка. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о важной роли ГАМК-ергической системы в ограничении стресс-реакции. Опиоидная стресс-лимитирующая система организма. Развитие стресс-реакции закономерно сопровождается активацией стресс-лимитирующей системы опиоидных пептидов. Опиоидная система является основной антиноцицептивной системой человека. В настоящее

время доказана важная роль опиоидергической системы в регуляции клеточного метаболизма, формировании стресс-реализующих и стресс-лимитирующих процессов [164]. В настоящее время выделено и индентифицировано свыше 20 эндогенных лигандов опиоидных пептидов. Все опиоидные пептиды в зависимости от белка – предшественника можно разделить на три группы, основными представителями которых являются бета-эндорфины, мет- и лейэнкефалины и динорфины, имеющие большое значение в процессах ноцицепции, интеграции и модуляции боли. Указанные вещества синтезируются не только в передней и промежуточной долях гипофиза, гипоталамуса, других областях головного мозга, но и в некоторых периферических тканях, включая плаценту, желудочно-кишечный тракт и легкие [170]. Известно, что в механизме антиноцицептинвного действия опиоидных пептидов важное место занимает их взаимодействие с ГАМК-ергической тормозной системой [163]. Таким образом, болевой стимул приводит к реакции ГАМК-ергической системы, стимулируется опиоид-ергическая и опосредовано, повторно стимулируется ГАМК [117, 155]. Таким образом, в случае нарушения (срыва) нормальной стресс-реакции организма в связи с тем или иным (травматическим, токсическим, гемодинамическим и т.д.) поражением структур головного мозга следует ожидать неадекватную стресс-лимитирующую ответную реакцию организма, что будет приводить к дальнейшему усугублению разрушающего действия стрессового фактора. В таких условиях становится актуальной разработка комплексной терапии с направленной активацией эндогенных стресс-лимитирующих систем.

Вышеизложенное свидетельствует о тесном взаимодействии ВНС и регуляции сердечной деятельности. Изменение ритма сердца в определенной мере характеризует метаболическое равновесие и определенный баланс между тонусом симпатического и парасимпатического отделов. Вегетативная регуляция играет важную роль в этиопатогенезе и развитии как функциональных, так и органических нарушений ритма сердца. Тесная взаимосвязь вегетативной и сердечно-сосудистой систем диктует необходимость изучения вегетативного

статуса в комплексной оценке КЖ у лиц с кардиальной патологией. Оценка состояния ВНС необходима для выбора оптимальной тактики дальнейшего лечения, прогнозирования течения заболевания и предупреждения развития фатальных аритмий.

1.2. Роль вегетативной нервной системы в возникновении и эволюции сердечно-сосудистых заболеваний

Считается, что синдром вегетативной дистонии включает в себя проявления всех форм нарушения вегетативной регуляции, характер которого будет определяться типом исходного вегетативного тонуса: эйтонический, ваготонический, симпатикотонический [12; 25]. Основная роль в этиологии развития синдрома вегетативной дистонии принадлежит продолжительному психоэмоциональному напряжению, психической травме, травме головного мозга. Развитию болезни способствуют гормональные перестройки [22; 24; 110], нарушения питания, инфекционные заболевания, очаговые инфекции [22; 29; 50]. Определенную роль в развитии вегетососудистой дистонии играет наследственно-конституциональная предрасположенность – слабость или астения организма в целом и сердечно-сосудистой системы в частности. При этом, исследованиями доказано, что большее значение в проявлении вегетативного дисбаланса играет не повышенная активность симпатоадреналовой или вагоинсулярной систем, а степень чувствительности альфа- и бетаадренорецепторного аппарата сосудов, определяющих тип исходного вегетативного тонуса и степень вегетативной реактивности на стрессорную реакцию. Доказано, что частота развития вегетативных нарушений у детей и подростков, родители которых страдают сосудистыми заболеваниями (гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца), выше, чем в общей популяции, и достигает в некоторых группах 75% [62; 104; 114; 115]. Эту же точку зрения поддерживают и другие исследователи, которые первостепенное значение отводят наследственно-конституциональным

особенностям формирования вегетативной нервной системы и уровню функционирования гомеостатического механизма [118; 125; 135; 143]. Некоторые авторы считают, что важная роль при этом отводится вегетативной нервной системе, изменения которой развиваются на фоне определенных фенотипических признаков нарушения ее функционального состояния. Кроме того, у детей с вегетативными дисфункциями чаще отмечается отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии [25; 29; 150]. Среди факторов, приводящих к развитию вегетативных нарушений относят патологическое течение перинатального периода, и доказано, что около 80-90% детей с вегетососудистыми расстройствами имеют перинатальную патологию в анамнезе. Установлено, что повышение содержания кардиоспецифического тропонина Т в сыворотке крови в сочетании с характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) свидетельствует об ишемическом повреждении кардиомиоцитов и характерно для детей, перенесших тяжелую сочетанную перинатальную гипоксию и имеющих полиорганную патологию [8]. Все большее значение приобретают высокая распространенность хронических соматических и рецидивирующих респираторных заболеваний, ранняя интеллектуализация современного ребенка, антропогенные влияния (экологическое неблагополучие, нерациональные стереотипы питания и образа жизни), мощные психотравмирующие агенты (поступление в дошкольно-школьное учреждение, переход к предметному обучению, выбор дальнейшего маршрута образования) [23; 57; 107]. На важную роль вегетативной нервной системы в регуляции адаптационных механизмов органов и систем ребенка указывают многочисленные исследования [96; 100; 135; 146]. В педиатрической практике очень важна оценка адаптивного реагирования, т.к. отличительным признаком детского и подросткового возраста является неустойчивый гомеостаз, а кардиореспираторная система подростков находится в состоянии функционального напряжения [94; 98; 112; 126; 127; 135]. Индивидуальная динамика становления вегетативного статуса у подростков зависит от

морфофенотипа [127; 134; 180]. Результаты исследования А. А. Еременко [43] показали, что срыв компенсаторно-приспособительных механизмов у детей в 86,9% случаев приводит к развитию астено-вегетативных нарушений, в 78,2% – функциональных и морфологических изменений, в 10,9% – формированию хронической патологии [61]. По мнению Ю. Ф. Антропова [6], автономная дисрегуляция является важнейшим звеном патогенеза абсолютного большинства хронических неинфекционных заболеваний. Ряд исследований указывает на то, что отклонение некоторых диагностических параметров у детей с вегетативными нарушениями опережает клинические проявления синдрома вегетативной дистонии [103; 163; 181]. Вегетативная нервная система обеспечивает согласованное действие органов и систем при различных неблагоприятных воздействиях, адаптирует функции внутренних органов к изменениям внешней среды, обеспечивая вегетативный гомеостаз. Состояние вегетативной нервной системы во многом определяет уровень функциональных резервов организма [32]. Вегетативная сфера в пубертатном периоде является наиболее ранимой и определяет особенности состояния здоровья. Различным функциональным и патологическим состояниям соответствуют определенные уровни функционирования организма. В физиологических условиях усиление воздействий одного из отделов ВНС приводит к компенсаторному напряжению в регуляторных механизмах другого, что переводит систему на новый уровень функционирования, восстанавливая соответствующие гомеостатические параметры

Вегетативный отдел центральной нервной системы является основным механизмом, определяющим характер адаптации организма человека [107; 109]. Физиологами и клиницистами установлена непосредственная связь функционального состояния человека с вегетативной нервной системой (ВНС), которой отведена особая роль стресс реализующей системы [34; 35; 37; 111; 165]. Доказана исключительная важность контроля и устойчивости вегетативного баланса, необходимых для обеспечения адаптации к изменяющимся условиям при

оптимальном напряжении регуляторных систем [32; 34; 70; 76; 82; 107; 109]. Выраженное напряжение регуляторных систем ведет к нарушению вегетативного баланса и снижению адаптационно-резервных возможностей организма [20; 41; 66; 68; 82; 83; 169; 170]. Такое состояние является пограничным и, зачастую, не выявляется обычными методами исследования, но может предшествовать возникновению функциональных и органических изменений [20; 21; 35; 41; 48; 52; 82; 86; 111; 169; 170; 171]. Вегетативная нервная система играет главную роль в обеспечении адаптации организма к воздействию внешних и внутренних неблагоприятных факторов. Рядом авторов представлена роль ВНС в патогенезе ишемической патологии и инфаркта миокарда [143; 146; 161]. Симптомы этих заболеваний касаются нейрогенного компонента симптомообразования; быстрая регуляция сократительной функции сердца обеспечивается ВНС с её двумя отделами – симпатическим и парасимпатическим. Принцип весов в работе этих отделов ВНС (все, что повышает и ускоряет один отдел, другой – ингибирует и снижает) был представлен в первой физиологической концепции Дж. Лэнгли (1925) и аргументировался результатами наблюдений за изменениями интегральных показателей – частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), сердечного выброса – при моделировании эндо- и экзогенных воздействий [68; 121; 143]. В работах Т. Ф. Мироновой, В. А. Миронова, А. Ю. Тюрина доказана прогностическая роль отдельных показателей вариабельности сердечного ритма для оценки риска внезапной сердечной смерти у этой категории больных [93]. Вегетативные изменения при сердечно-сосудистых заболеваниях можно отнести к надсегментарным, вторичным, соматическим. При исходной эу- и ваготонии происходят неблагоприятные изменения в ритме сердца, выражающиеся более высоким сердечным ритмом, что свидетельствует о снижении приспособительных возможностей. При исходной симпатикотонии происходит истощение парасимпатического отдела ВНС, значительное усиление нервного контура регуляции ритма сердца, что свидетельствует о предельном напряжении и наступлении «аварийной» фазы в

компенсаторных возможностях организма, что сопровождается более тяжелым течением бронхиальной астмы [73; 121; 143; 151].

По физиологической сути стресс – адаптационный процесс, обеспечивающий приспособление организма к существованию (Рисунок 1.1).

Рисунок 1.1 – Стадии развития стресса по Г. Селье

Понятие «стресс» введено в 1936 г. Канадским физиологом Г. Селье, согласно которому «стресс есть неспецифическая реакция организма на любое предъявленное ему требование» [108]. Под стрессом понимается всякое раздражение, превышающее адаптивные возможности индивида, которые всегда индивидуальны. Под неспецифической реакцией Г. Селье понимал стереотипный ответ организма к новым условиям существования.

Стресс как бы перераспределяет и усиливает физические и психические резервы человека. Однако различные перенапряжения не проходят для человека бесследно: снижаются адаптационные резервы, возникает опасность появления ряда заболеваний. Вслед за стрессом возникает общее чувство усталости, безразличия, а иногда и депрессии [108].

Детям, переживающим стресс, достаточно трудно понять, что с ними происходит. Это связано, прежде всего, с их возрастными особенностями, им недостает социальной, физиологической и психической зрелости. Ребенок не в

состоянии полностью осознать смысл происходящего, он просто запоминает саму ситуацию, свои переживания в тот миг. Интенсивность переживаний может быть слишком сильной для ребенка. Ребенок становится очень ранимым.

К общим симптомам стресса, характерным для детского возраста, на физиологическом уровне относятся:

- различные нарушения сна, сложности с засыпанием, частые пробуждения во время сна, вследствие ночных кошмарных снов.

- многие дети жалуются на боли в животе, головные боли, не имеющие физических причин.

- частое мочеиспускание.

- расстройство стула.

- дрожание, тики, подергивания.

- соматизация – состояние, связанное с рецидивирующими соматическими жалобами длительностью несколько лет.

На эмоциональном уровне к общим симптомам стресса, характерным для детского возраста, принадлежат:

1. Самая общая и самая первая реакция на пережитый стресс – страх, тревога. Со временем у детей могут развиваться специфические фобии, например, синдром тревожной разлуки, который характеризуется выраженной тревогой, вследствие отделения ребенка от привычной заботы о нем, боязнью одиночества, темноты.
2. Некоторые дети часто испытывают чувство вины за случившееся, у них формируется представление о том, что «плохие вещи случаются с плохими детьми» и они воспринимают волнения и страхи родителей как вызванные собственным повдением.
3. Психотравмированные дети становятся более раздражительными.
4. Развивается депрессия.
5. Дети становятся плаксивыми.

6. Могут иметь место тревожные мысли несознаваемого содержания, вызванные травматическими переживаниями. Такой ребенок плохо представляет своё будущее, не может представить себе, что у него будет другая жизнь, семья, карьера, дети и т.д.

На когнитивном уровне выделяют следующие проявления стресса:

1. У травмированных детей ухудшается концентрация внимания, они становятся рассеянными.
2. Нарушается память, дети становятся забывчивыми, зачастую дети не могут вспомнить важную персональную информацию, обычно травматического или стрессового характера.
3. Диссоциативная фуга, которая характеризуется неспособностью вспомнить прошлое, беспорядком, путаницей мыслей.
4. Часто появляются мысли о смерти.
5. Значительное снижение мотивации к познанию, которое наряду с расстройством психических процессов (мышление, речь, память, внимание) создают картину задержки психического развития. Однако специалисты должны понимать, что детерминантой подобной симптоматики является переживание психотравмирующей ситуации.

На поведенческом уровне к общим симптомам стресса, характерным для детского возраста, относятся:

1. Навязчивые воспоминания о травматическом событии у детей могут иметь форму повторяющихся игр, в которых прослеживаются темы или аспекты травмы.
2. Возможно резкое изменение поведения: они не хотят расставаться с родителями даже ненадолго, некоторые могут в прямом смысле слова цепляться за родителей и нуждаться в их постоянном присутствии, физическом контакте с ними и успокоении.
3. Многие дети временами возвращаются к поведению, свойственному младшему возрасту (регрессируют). Появляется энурез, исчезают навыки опрятности, сосут пальцы и т.д.

4. Дети становятся более упрямыми, гневными, агрессивными. Их поведение характеризуется враждебностью и конфликтностью по отношению к другим.

5. Отмечается широкий круг проявлений страха или избегающего поведения, например, страхи выходить из дома, оставаться одному или находиться в замкнутом пространстве.

6. Расстройство реактивной привязанности характеризуется заметным нарушением социальных навыков до пятилетнего возраста.

Наиболее общими признаками стресса у детей всех возрастов являются:

- изменение привычек питания;

- нарушение сна (проблемы с засыпанием, нежелание спать одному, сон тревожный и беспокойный);

- проявление агрессии;

- перепады настроения, ребенок может беспричинно огорчаться, плакать;

- боязнь громких звуков (голосов, грозы, громкой музыки);

- отсутствие внешнего выражения эмоций;

- боязнь оставаться в одиночестве, гулять или играть одному;

- переживание родительского отвержения наряду с навязчивым желанием цепляться за родителей;

- отказ ходить в образовательную организацию.

Длительный неконтролируемый стресс не позволяет организму вернуться к нормальному состоянию. Это приводит к нарушению сна и гормональных функций, механизмов саморегуляции отдельных жизненно важных систем [108].

Основными причинами стресса для детей до 2 лет являются конфликты в семье, разлука с близкими, болезнь, госпитализация в лечебные учреждения и др.; в дошкольном возрасте – начало посещения детского коллектива, наказания взрослых; в школьном – неадекватные для ребёнка умственные и физические нагрузки, конфликты с учителями, одноклассниками и родителями, нарушения режима труда и отдыха, дефицит ночного сна, длительная работа за компьютером, просмотр телевизора и др. [10; 15; 19; 26].

Психосоциальные проблемы детей нуждаются в профессиональном решении и сопровождении. Известно, что социальные конфликты, войны, гражданские столкновения оставляют деструктивный след на психоэмоциональном состоянии детей – свидетелей данных событий. Глобальные и неожиданные изменения в социальной ситуации наносят ущерб физическому и психическому здоровью, изменяют ценности и приоритеты, негативно воздействуют на чувство собственного достоинства, значимости для общества [42; 47; 51; 65; 140].

Жители Донбасса переживают серьезные эмоциональные потрясения, связанные с угрозой жизни, потерей близких, имущества, работы, распадом семей, вынужденным переселением, отказом от прежних жизненных смыслов [47; 120].

В ситуации строгих социальных ограничений, когда любого рода компенсация не допускается, агрессия направляется внутрь психического аппарата, при этом энергия как бы «замораживается», возникает эффект «сжатой пружины». Субъект ощущает снижение уровня работоспособности, нарушение сна, потерю аппетита, частые головные боли, на психологическом уровне – повышенную тревожность, страх, вину, отчаяние, нежелание общаться, и в целом – неудовлетворенность собой и социумом. В этом случае индивид либо абсорбирует, находит освобождение в разного рода аддиктах, либо еще более вытесняет переживания, которые находят выход в соприкосновении с телесным, то есть психосоматических, невротических нарушениях, появлении депрессивных расстройств и т.д. [38; 44; 53; 64; 119].

Стремясь к равновесию, энергетическая система индивида, испытывающего стресс, стремится к разрядке через разрушение – болезни, аддикции, агрессию, аутоагрессию [5; 30; 80; 85; 139].

Таким образом, особые условия, в которых может оказаться человек, вызывают у него психологическую и эмоциональную напряженность. Как следствие, у одних это сопровождается мобилизацией внутренних жизненных

ресурсов, у других – снижением или даже срывом работоспособности, ухудшением здоровья, физиологическими и психологическими стрессовыми явлениями. Зависит это от индивидуальных особенностей психики, уровня здоровья, условий труда и воспитания, осведомленности о происходящих событиях и понимания степени опасности [31; 61; 99; 116; 129].

1.3. Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем во время стресса

Организм человека находится в состоянии динамического равновесия, гомеостаза. Стрессовая система активируется, когда гомеостаз оспаривается внешними или внутренними действиями, факторами стресса [166; 172; 181]. Нормальное развитие и сохранение жизни и человеческого рода зависит от нормального функционирования стрессовой системы. На протяжении многих лет известно, что существует инфраструктура коммуникаций между центральной нервной и иммунной системой, однако только недавно удалось распознать, что существует физиологическая значимость взаимодействия этих систем. Цитокины, синтезируемые и секретируемые во время воспаления, могут стимулировать компоненты центрального стрессорного ответа, прежде всего в гипоталамо-гипофизарной системе. Цитокины специфически стимулируют гипоталамус и гипофиз, вызывая высвобождение кортиколиберина. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению кортикостероидов, которые являются важными иммунорегуляторами. В значимой степени, иммуносупрессивные качества глюкокортикостероидов впоследствии эффективно тормозят иммунный ответ. Различные цитокины способны инициировать обратную связь, включая IL 1, IL 6, ФНО, IL 2. У людей IL 6 оказывает наиболее выраженную стимуляцию гипоталамогипофизарно-адреналовой системы. Цитокины осуществляют свои эффекты через несколько механизмов. Цитокины, такие как IL 1, могут проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и, тем самым, могут напрямую стимулировать гипоталамус, однако также стимулируют выработку

простагландинов в эндотелиальных клетках в сосудах ЦНС, и, тем самым вызывают свои эффекты косвенно, через «простаноиды». Основанием для осознания важности этого косвенного механизма является ингибиторный эффект у ингибиторов простагландинов, таких как индометацин, действие которого оказывается на многие функциональные эффекты систем взаимодействия цитокинов с ЦНС. Однако, активный транспорт через ГЭБ не является единственным механизмом, по которому цитокины могут стимулировать гипоталамус, так как пептиды (IL 1) могут проникать через ГЭБ в циркумвентрикулюме (organum vasculos umoflamina terminalis), где барьер относительно более проницаем. Более того, во время состояния системного воспаления, когда цитокины высвобождены, устойчивость ГЭБ может быть ослаблена, провоцируя больший доступ цитокинов к ЦНС. Известны 4 механизма, по которым периферические медиаторы воспаления достигают головного мозга: воздействие на периферические органы, которые имеют иннервацию и могут посылать сигналы в головной мозг, например, печень, селезенка; преодоление ГЭБ через специфические предполагаемые транспортные механизмы; вхождение в головной мозг в зонах, где имеются нарушения проницаемости ГЭБ, воздействие на уровень (тонус) сосудов головного мозга посредством синтеза вторичных медиаторов (например, простагландины, оксид азота). В силу многих, до конца еще неясных причин, иммунная система не всегда способна поддерживать равновесие при развитии патологических процессов или быстро восстанавливаться после повреждений. В результате могут развиться противоположные состояния: плохо поддающееся контролю системное воспаление (гиперергический ответ) или отсутствие адекватной воспалительной реакции (гипоергическая реакция) вплоть до иммунного паралича (анергия). Уже на протяжении нескольких лет известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит во время стресса от инфекционного заболевания, аутоиммунного воспалительного процесса и от случайной или оперативной травмы. Тем не менее, механизмы этой связи были выявлены только

недавно. Три «провоспалительных цитокина» – ФНО-α, IL 1 и IL 6 – вызывают стимуляцию к оживлению гипоталамогипофизарно-надпочечниковой оси по одному или в сочетании друг с другом. Когда симпатическая нервная система активируется, она вызывает системную секрецию IL 6, который благодаря подавлению дальнейшего образования 2 других цитокинов, ФНО-α и IL 1 и активации гипоталамо-гипофизарно-адреналиновой системы (ГГАС), принимает участие в стресс-индуцированном подавлении иммунных воспалительных реакций. Таким образом, на физиологическом уровне ось ГГАС и иммунная система функционируют вместе, создавая своеобразный баланс. Чрезмерная реакция ГГАС на воспалительные раздражители может имитировать состояние гиперкортизолемии и может привести к повышенной восприимчивости человека к инфекциям или новообразований. С другой стороны, недостаточная реакция ГГАС на воспалительные раздражители может вызвать состояние глюкокортикоидной недостаточности и привести к повышенной восприимчивости к аутоиммунным/воспалительным заболеваниям. Иммунная система как система «быстрого реагирования» на чужеродные воздействия тесно связана со стресс-системой анатомически, это выражается в том, что структуры центрального аппарата регуляции иммунной системы локализованы в гипоталамусе, где находится ключевое звено аппарата нервной регуляции иммунной системы, гиппокампе, амигдале [2]. Они связаны с холинергическими нейронами базального ядра Мейнерта и перегородки, с НА-нейронами синего пятна, ДА-нейронами мезолимбической и нигростриатной системы, наконец, с ГАМК-нейронами хвостатого ядра, серотонинергическими нейронами ядер шва. Таким образом, структуры, входящие в состав центрального аппарата регуляции иммунной системы, топически совпадают с центральными структурами стресс-системы. Следует подчеркнуть, что существует сходство ответа гипоталамуса и других отделов стресс-системы на антиген с ответами на различные стрессоры. Таким образом, очевидно, что активность различных звеньев стресс-системы и нейрональных структур, непосредственно с ней связанных (амигдалы,

гиппокампа, мезолимбической и др.) в значительной мере определяет функцию иммунной системы и величину иммунного ответа организма. В соответствии с этим стресс-реакция, возникающая в ответ на различные стрессоры, несомненно, включает в себя изменения иммунологической реактивности организма. Важную роль в регуляции иммунореактивности играет активность симпатического звена центрального компонента стресс-системы, представленного нейронами синего пятна. Важно подчеркнуть, что гиперфункция этого норадренергического звена стресс-системы может приводить к иммунологической недостаточности [1]. В соответствии с современными представлениями, по концепции, предложенной Blalock, периферический пул лимфоцитов и моноцитов служит сенсорным механизмом, который обнаруживает посторонние включения, и, таким образом, мобилизует нейроэндокринный адаптивный ответ. Этот феномен был назван двунаправленной связью между иммунной системой и мозгом. При воздействии инородных молекул, лимфоциты, моноциты и другие ткани выделяют разнообразные регулирующие пептиды, чьими функциями является нейтрализация, инактивация и изоляция. В этом аспекте интересны данные об асимметричности иммунного ответа, связанного с поражением ЦНС [1; 52; 53; 91]. Так, повреждение коры во фронтальнопариетальной области левого полушария способствует снижению иммунологических параметров. При этом ослабевает активность естественных киллеров, уменьшается продукция IL 1 и IL 2. При повреждении той же области, но правого полушария, происходит возрастание перечисленных параметров. Существует связь между лобным отделом мозга и иммунным ответом. Более высокая активность правого полушария коррелирует с низким уровнем активности естественных киллеров и большим количеством в сыворотке IgM, чем при условии того, что активность левого полушария выше. Иммунокомпетентные клетки из контралатеральных лимфоидных органов обладают различной функциональной активностью (пролиферативной, дифференцированной, миграционной). Таким образом, действия цитокинов имеют важные нейроэндокринные последствия и измененная

гипоталамо-гипофизарная активность вместе с цитокинами воздействует на эндокринные органы. Следовательно, у здоровых людей умеренная стресс-реакция может вызывать стимуляцию активности иммунной системы, усиление неспецифической противоинфекционной зашиты либо незначительное и быстро проходящее состояние сниженной иммунореактивности. Тяжелая и длительная стресс-реакция сопряжена с продолжительным угнетением иммунного ответа, вплоть до развития иммунодефицитного состояния. Достаточно условно можно разделить нейропептиды, медиаторы и цитокины согласно их роли в стресс-реакциях. Так, к стресс-активирующей части стресссистемы будут относиться: гормоны гипоталамуса – КРГ, вазопрессин, окситоцин; гистамин; нейропептид Y; гормоны надпочечников (адреналин, норадреналин, дофамин); кортизол; IL 1; IL 2; IL 6 и ФНО. Стресс-лимитирующая часть представляют опиоидные пептиды (энкефалины, эндорфины, β-эндорфин); ГАМК; серотонин; IL 4, NO; субстанция Р; ацетилхолин; гормоны заднего гипоталамуса; гормоны надпочечников (адреналин, норадреналин, глюкокортикостероиды, дофамин). Иммуносупрессорными свойствами обладают кортикотропный рилизинг фактор (КРГ, КТРФ), адреналин и норадреналин, глюкокортикостероиды (при гиперпродукции), нейропептид Y, серотонин. Эти вещества угнетают все звенья системы иммунитета. IL 4 угнетает неспецифическое звено иммунитета. Глюкокортикостероиды снижают общее количество лимфоцитов с деструктивными процессами в тимусе, селезёнке и лимфоузлах, угнетают миграцию стволовых клеток из костного мозга, отменяют кооперативный эффект Т- и В-лимфоцитов, подавляют образование на мембранах макрофагов рецепторов и подавляют фагоцитоз. Уместно обратить внимание на роль стресс-лимитирующей системы в регуляции иммунного ответа при стрессе. Иммуностимулирующее влияние могут оказывать ацетилхолин и дофамин, гормоны гипоталамуса (аргинин-вазопрессин и окситоцин), гормоны гипофиза (гормон роста, тиреотропный гормон), кортикостероиды (в физиологической дозе), опиоидные пептиды (β-эндорфин, Leu-энкефалин), ГАМК, субстанция Р.

Таким образом, тяжелый стресс вызывает у человека нарушение иммунологического статуса (которое можно определить как вторичное иммунодефицитное состояние нейрогенной природы), а также может провоцировать или усиливать проявление нарушений иммунологического статуса, вызываемых другими (ненейрогенными) факторами. Как показали исследования, у животных, как и у людей, умеренное стрессорное воздействие, сопровождающееся умеренной секрецией гормонов и медиаторов стресс-системы, приводит к потенциации иммунного ответа. Напротив, сильное продолжительное стрессорное воздействие, сопровождающееся значительной активацией стресс-системы, вызывает иммуносупрессию. Иммунные механизмы нейроатрофических процессов. Впервые исследователи столкнулись с влиянием продуктов иммунопатологических процессов на настроение в процессе лечения рассеянного склероза интерфероном α, который оказывал выраженное продепрессивное действие [160]. Позже подобное действие было выявлено у провоспалительных цитокинов. Эффекты хронического умеренного стресса, как поведенческие, так и нейроэндокринные, воспроизводятся при хроническом подкожном введении IL 1-1β с помощью минипомпы [153]. Получены экспериментальные данные, согласно которым провоспалительные цитокины нарушают обмен серотонина в мозге и вовлечены в патогенез нейродегенерации. Установлено, что IL 1-1β и ФНО-α усиливают захват серотонина эмбриональными клетками ядра шва RN46A, нейронами среднего мозга мышей и синаптосомами стриатума [180]. Установлено также, что провоспалительные цитокины IL 2, ФНОα и интерферон-γ повышает активность триптофан- и серотонин-деградирующего фермента – индоламин-2, 3-диоксигеназы. Повышение активности этого фермента способствует снижению уровня, как триптофана, так и серотонина в мозге и это сопровождается ослаблением серотониноергических механизмов мозга. Провоспалительные цитокины повышают активность кинуренин монооксигеназы, в результате чего усиливается образование хинолиновой кислоты, которая является мощным агонистом нейрональных NMDA-рецепторов [166]. Таким образом, усиление

иммунных реакций в организме сопровождается накоплением в тканях и мозге провоспалительных цитокинов, которые нарушают обмен серотонина в мозге и вызывают ослабление серотонинергических механизмов мозга и накопление эксайтотоксического агониста NMDA-рецепторов хинолиновой кислоты. Именно эти события и определяют неблагоприятные условия выживания нейронов, сопровождающиеся морфологическими (уменьшение объема нейронов, ослабление ветвления дендритов, снижение количества дендритных шипиков) и функциональными (нарушения коммуникативных и пластических свойств глутаматергических синапсов) нарушениями [176]. Интересны данные, представленные рядом авторов, о функции и роли моноцитарно-макрофагальной системы (в частности макрофагов) в активации гуморального иммунитета, воспаления и аллергии [90; 101; 102; 113; 115; 134; 164; 177].

Участие серотонина и норадреналина в функционировании антиноцицептивной системы объясняет ослабление боли, вызываемое трициклическими антидепрессантами. Показатели изменения уровня серотонина, используют как индикатор адекватности анестезии, поскольку он является мощным медиатором нисходящих тормозных пучков и антиноцицептивной системы.

Гистамин продуцируется в ряде органов и тканей, он является биологически активным веществом широкого спектра действия, широко распространенный в синапсах ЦНС парасимпатической нервной системы, поэтому по нашему мнению, он может быть использован для оценки адекватности парасимпатической системы для определения симпатико-парсимпатического равновесия в работе стресс-активирующей системы.

Более современным и более «тонким» показателем работы как стресс-активирующего звена, так и ноцицептивной систем является метод диагностики кортикотропного-рилизинг фактора (КТРФ) (кортикотропный гормон (КРГ) или кортиколиберин).

КРГ вызывает усиление секреции передних долей гипофиза проопиомеланокортина и, как следствие, произведенных из него гормонов передней доли гипофиза: АКТГ, β-эндорфина, липотропного гормона, меланоцит-стимулирующего гормона. Сам же он активируется в основном интерлейкином 1.

Таким образом, негативным последствием психоэмоционального напряжения и стресса часто становится дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса, где локализуются психические и вегетативные центры. При этом имеет значение не столько сила, частота и длительность стрессорного фактора, сколько индивидуальная реакция на него. Достаточно условно, но клинически и функционально обосновано, стресс-систему можно разделить на 2 звена: стресс-активирующую (более сложную и многогранную для запуска) и стресс-лимитирующую (запускается только в ответ на превышение нормальных защитных уровней стресс-активирующей системы или фармакологически извне). Тесная взаимосвязь вегетативной и сердечно-сосудистой систем обусловливает необходимость изучения характера психовегетативных изменений для выбора оптимальной тактики лечебно-реабилитационных мероприятий, прогнозирования течения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе аритмий.

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. В процессе выполнения диссертации предпринято последовательное использование общенаучных и специальных методов исследования. В основу методологического обследования включены три этапа.

Первый этап работы включал углубленный клинический осмотр ребенка, изучение анамнеза, оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, оценка качества жизни. Обследованы 269 подростков (157 девочек и 112 мальчика) в возрасте от 14 до 16 лет – учащиеся Донецкого медицинского общеобразовательного лицея-предуниверсария. Функциональные нарушения ССС диагностированы у 94 подростков (49 девочек и 45 мальчиков) и были представлены наджелудочковой экстрасистолией в непатологическом количестве (5 чел., 38,3%), синусовой тахикардией (20 чел., 21,3%), синусовой брадикардией (18 чел., 19,1%), синусовой аритмией (15 чел., 16,0%), миграцией водителя ритма по предсердиям (6 чел., 5,3%). Данные подростки составили основную группу. В

контрольную группу вошли 37 здоровых сверстников (19 девочек и 18 мальчиков).

На втором этапе исследования методом случайного отбора дети с функциональными нарушениями ССС были разделены на две однородные группы. Группу сравнения составил 41 подросток (20 девочек и 21 мальчик); группу воздействия – 53 подростка (29 девочек и 24 мальчика), комплекс лечения которых был дополнен -амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлоридом. Комплекс лечения включал: лечебно-охранительный режим с достаточной продолжительностью ночного сна и обязательным дневным отдыхом; обогащение рациона питания продуктами, богатыми калием, кальцием и магнием; групповой психотренинг по методике Н.В. Нагорной [78] с ежедневными сеансами в течение 2 недель; массаж головы и воротниковой зоны ежедневно в течение 10 дней или точечный самомассаж в домашних условиях; контрастный душ с последующим растиранием махровым полотенцем. Курс лечения в обеих группах составил 21 день.

Критерии эффективности включали динамику жалоб, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, качества жизни исходно и после окончания 21-дневного курса лечения.

Переносимость препарата оценивал врач по следующей шкале: «хорошая», «удовлетворительная», «неудовлетворительная»; безопасность лечения – путем регистрации нежелательных явлений ежедневно в течение курсового лечения гамма -амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид. Оценку удовлетворенности результатами лечения дети и/или их родители давали, используя интегральную шкалу IMPSS.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 14 до 16 лет; наличие функциональных нарушений со стороны ССС; отсутствие органической патологии со стороны ССС, ЦНС; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Третий этап работы включал в себя проспективное 2-летнее наблюдение с контрольными осмотрами каждые 3 месяца с оценкой показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, КЖ.

2.2. Методы исследования

Оценку состояния вегетативной нервной системы проводили комплексно на основании данных исходного вегетативного тонуса [21]; вариабельности сердечного ритма (ВСР); опросника В.В. Седнева [108] с анализом по шкале “вегетативные расстройства”; цветового теста Люшера (ЦТЛ) с расчетом коэффициента “баланс вегетативной нервной системы (БВНС)” по Г.А. Аменеву и психофизиологической коррелянты – коэффициента Шипоша (КШ) [74].

Исходный вегетативный тонус организма оценивали по клиническим таблицам А.М. Вейна, модифицированным для детского возраста Н.А. Белоконь и М.Б. Кубергером [11].

Оценку психоэмоционального статуса проводили комплексно с использованием опросника В.В. Седнева [108] и ЦТЛ [74] 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).

Оценку психоэмоционального и вегетативного статуса проводили комплексно с использованием теста Спилбергера-Ханина для оценки ситуативной и личностной тревожности, методики экспресс-диагностики невроза К. Хекка и Х. Хесса [103].

Опросник Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивной (ситуативной) тревожности как состояния) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека). Опросник состоит из 40 утверждений (Таблица 2.1). К каждому утверждению предлагается 4 варианта ответа. При анализе результатов самооценки тревожности надо иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из двух шкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности:

- до 30 баллов – низкая,
- 31-44 балла – умеренная;
- 45 и более – высокая.

Таблица 2.1 – Методика оценки ситуативной и личностной тревожности (Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханин)

№ п/п	Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряжения	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4
21	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
22	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
23	Я легко расстраиваюсь	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
25	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
26	Я чувствую прилив сил и желание работать	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я все принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Я чувствую себя беззащитным	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я бываю доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Методика экспресс-диагностики невроза К. Хекка и Х. Хесса состоит из 40 утверждений, на которые обследуемый должен ответить «да» или «нет». При обработке результатов подсчитывается количество утвердительных ответов, и если сумма полученных баллов больше 24, это позволяет сделать предположение о наличии выраженного невроза у обследуемого.

Выявление невротической симптоматики, ее качественный анализ, а также самооценка соматического и психического благополучия проводились с помощью опросника нервно-психической дезадаптации, разработанного Ленинградским психоневрологическим научно-исследовательским институтом им. В. М. Бехтерева. Методика позволяет представить результаты обследования в виде профиля, состоящего из 5 шкал. Опросник состоит из 37 утверждений, требующих ответов «да» или «нет». На основе проведенного факторного анализа в группах адаптированных и дезадаптированных авторами были построены следующие шкалы: 1) шкала соматического благополучия; 2) шкала психического благополучия; 3) шкала депрессии; 4) шкала астении; 5) шкала психического дискомфорта. Первые две шкалы составляют «вектор благополучия». Показатели этих шкал бывают высокими при хорошей адаптации. Последние три шкалы формируют «вектор неблагополучия». При хорошей адаптации показатели этих шкал бывают низкими. Опросник стандартизирован: сырые баллы переводятся в Т-баллы. Нормой считается показатель 50Т, а отклонением от нормы – результаты, отличающиеся больше, чем на два стандартных отклонения 50Т (то есть более 70Т для последних трех шкал и менее 30Т для первых двух шкал). Критериями выделения группы дезадаптированных являлись: отличие от нормы на 2 стандартных отклонения по одной и более шкалам и снижение показателя «благополучия» ниже 79Т (сумма первых двух шкал в Т-баллах) или повышение свыше 176Т показателя «неблагополучия» (сумма последних трех шкал в Т-баллах).

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Оценивались комплексные данные для формирования знаний об особенностях системного ответа организма подростков с функциональными нарушениями ССС на стресс (кортизол, гистамин, серотонин, КРТФ, β-эндорфин).

Забор крови проводился в утренние часы (6.00-7.00), согласно циркадному ритму. Забор крови для всех исследований был сделан из локтевой вены в объеме 5-7 мл в стерильные пробирки с гепарином фирмы «Рихтер» в конечной концентрации 25 ЕД/мл. Исследование методами МКА и ИФА проводили согласно стандартного протокола анализа, приложенного к набору реагентов.

Определяли показатели стресс-активирующей части стресс-системы: уровни кортизола, кортикотропного рилизинг-фактора (КТРФ, КРГ), гистамина, ФНО, IL 1 β, IL 6 в сыворотке крови.

Для оценки стресс-лимитирующей части стресс-системы определяли уровень β-эндорфина, серотонина, IL 4 в сыворотке крови.

Уровень в крови кортизола изучали иммуноферментным методом (набор реактивов фирмы «АлкорБио» (Россия, Санкт-Петербург)).

Для определения степени нейродегенерации и нейрорепарации определяли цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) (набор Human CNTF Quantikine ELISA Kit) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Для ИФА-диагностики использовали тест-системы BioSystems S.A. Costa Brava, 30. 08030 Barcelona (Spain).

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 анероидного) 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. 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 процентиля 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 процентилями 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

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, 24-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру.

24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру осуществляли с помощью аппарата «Кардиотехника 4000 АД-3» («Инкарт», Санкт-Петербург).

Показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) оценивали только на синусовом ритме после проведения “фильтрации” ЭКГ, при которой исключались из записи все кардиоинтервалы, измененные из-за возникновения нарушений ритма, а также участки ЭКГ с артефактами. Дополнительно исследование ВРС проводили в условиях обмена покоя после 10 минутного отдыха. Длительность анализируемой записи составляла 256 кардиоциклов (около 5 минут). Помещение, где проводилась регистрация, обеспечивало комфортные условия пребывания для испытуемого, устранялись факторы, способные отвлечь внимание пациента.

В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [177] оценивали следующие показатели временного анализа ВСР: SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов; SDNNi (мс) – среднее значение стандартных отклонений за 5-минутные периоды; RMSSD (мс) – квадратный корень суммы разностей последовательных RR

интервалов; pNN50% – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50мс.

Исследование периодических составляющих ВРС (частотный анализ) проводили спектральными методами. По анализу спектральной плотности мощности колебаний получали информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний.

Спектральный анализ проводили методом быстрого превращения Фурье. Рассчитывали спектральные показатели сердечного ритма: tP – общую мощность спектра в частотном диапазоне до 0,4 Гц, характеризующую меру общей вариабельности сердечного ритма; очень низкочастотные VLF (Very Low Frequency) – мощность спектра на частоте менее 0,05 Гц; низкочастотные LF (Low Frequency) – мощность спектра на частоте 0,05-0,15 Гц; высокочастотных HF (High Frequency) – мощность спектра на частоте 0,15-0,4 Гц. Определяли соотношение LF/HF (соотношение низко- и высокочастотного компонентов) как показатель баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Оценку циркадной структуры ритма сердца проводили на основании расчета циркадного индекса (ЦИ) как отношения средней ЧСС в период бодрствования (период с 07 до 22 часов ± 1,5 часа) к средней ЧСС в период ночного сна (с 23 до 06 часов ± 1,5 часа). Согласно данным Л. М. Макарова и соавт. [75], у здоровых детей ЦИ колеблется от 1,24 до 1,44 (1,32±0,05) и не зависит от пола и возраста. Снижение ЦИ<1,2 расценивали как прогностически неблагоприятное и свидетельствующее о прогрессировании вегетативной дисрегуляции сердца.

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, $см^3$) и конечно-систолический (КСО, $см^3$) объемы левого желудочка; МЖП (см); ударный объем (УО, мл); минутный объем (МО, л/мин); фракцию выброса (ФВ, %); сердечный индекс (СИ, $л/мин/м^2$).

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) у подростков с функциональными нарушениями ССС оценивали с помощью тредмил-теста.

По результатам проведенного нагрузочного тестирования определяли двойное произведение (ДП) на пике нагрузки, объем выполненной работы, хронотропный и инотропный резервы, тип гемодинамической реакции, изменения электрокардиограммы (ЭКГ), оценивали течение восстановительного периода.

ДП на пике нагрузки рассчитывали путем произведения систолического артериального давления (САД) на частоту сердечных сокращений (ЧСС), измеренных на последней ступени.

Хронотропный резерв (ХР) определяли по разнице между ЧСС на последней ступени и ЧСС покоя; инотропный резерв (ИР) – разницей САД на пике нагрузки и САД в покое.

Оценку реакции гемодинамики проводили по классификации Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. (1987). Проанализировав полученные показатели, оценили ТФН у обследуемых подростков.

2.2.3. Оценка качества жизни

Для оценки КЖ детей использовали общий опросник – тест дифференцированной самооценки функционального состояния организма. Опросник построен на принципе семантического дифференциала Осгуда и

представляет собой набор 30 противоположных характеристик самочувствия, активности и настроения.

На основании полученных данных, а также анализа литературы, был разработан специальный опросник «Качество жизни детей с аритмиями» (патент на изобретение UA №12262 от 16.01.06), ответы на который отражали субъективную оценку качества жизни пациентами (Таблица 2.3).

Согласно методике, анализ заполненной анкеты начинали с учета жизнеугрожающих симптомов [99; 150], отраженных в вопросах 1.1-1.4; 2.2.1-2.2.3; 5; 6; 16.1-16.6. Баллы за эти симптомы умножали на 2. Затем суммировали все баллы и, согласно шкале (Таблица 2.4), оценивали качество жизни обследованных детей с аритмиями. Объективную оценку КЖ проводили на основании совокупности показателей состояния сердечно-сосудистой системы, ВНС, психоэмоционального статуса, адаптации, выраженных в баллах (Таблица 2.5).

Сумма баллов субъективных и объективных показателей составила комплексную оценку качества жизни детей с аритмиями (абсолютный показатель КЖ). Относительный показатель качества жизни детей с НРС (патент на изобретение UA №15818 от 17.07.06) определяли по следующей формуле:

$$КЖ,\% = 100\ (1 - КЖ/\ КЖmax) \qquad (2.1)$$

где КЖ,% – относительный показатель КЖ ребенка с аритмией;

КЖ – абсолютный показатель КЖ ребенка с аритмией в баллах,

КЖ max – 192 балла – абсолютное значение максимального показателя КЖ.

Таблица 2.3 – Специальный опросник “Качество жизни детей с аритмиями”

Вопросы	Баллы			
1. Мешают тебе жить неприятные ощущения в области сердца? (отметь, какие):				
1.1 сильные сердцебиения;				
1.2 частые сердцебиения;				
1.3 перебои в работе сердца;				
1.4 чувство остановки сердца.				
2. Мешает тебе жить боль в области сердца? (отметь, какая):				
2.1 колющая;				
2.2 давящая:				
2.2.1 только в сердце;				
2.2.2 отдается в плечо;				
2.2.3 отдается в левую руку.				
3. Мешает тебе жить головная боль? (уточни, когда она возникает):				
3.1 после физической нагрузки;				
3.2 после умственной нагрузки, уроков;				
3.3 в душном помещении, транспорте;				
3.4 при перемене погоды.				
4. Беспокоят тебя головокружения?				
5. Бывают у тебя потери сознания?				
6. Появляется у тебя одышка при физической нагрузке?				
7. Беспокоят тебя быстрая утомляемость, общая слабость?				
8. Бывает у тебя плохое настроение, тоска, грусть, скука?				
9. Есть у тебя беспокойство, тревога за свое здоровье, жизнь, судьбу?				
10. Беспокоит тебя ухудшение (нарушение) сна?				
11. Мешает тебе жить необходимость постоянно лечиться, периодически лежать в				
12. Тебе трудно выполнять физическую нагрузку?				
13. Тебе трудно выполнять уроки?				
14. Бывают у тебя раздражительность, злость, обида?				
15. Тебя беспокоят страхи?				
16. Ты ждешь, боишься, что наступит приступ:				
16.1 боли в области сердца;				
16.2 сердцебиения;				
16.3 перебоев в работе сердца;				
16.4 головной боли;				
16.5 головокружения;				
16.6 потери сознания?				

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

Таблица 2.4 – Шкала оценки качества жизни детей с нарушениями ритма сердца в зависимости от суммы баллов, снижающих качество жизни

Интервал	Баллы, снижающие качество жизни	Оценка качества жизни
1	0-15	Отличное
2	16-29	Хорошее
3	30-45	Удовлетворительное
4	> 46	Неудовлетворительное

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

Показатель	Баллы			
1. Наличие аритмии в момент обследования по данным аускультации и ЭКГ (0 – отсутствует, 1 – незначительно выражена, 2 – умеренно выражена, 3 – значительно выражена).				
2. Изменения при холтеровском мониторировании ЭКГ (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
3. Изменения на допплерЭхоКГ (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
4. Нарушения психоэмоционального статуса (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены):				
1) тревожность;				
2) астения;				
3) депрессия;				
4) нарушения сна.				
5. Нарушения вегетативного статуса (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
6. Снижение уровня адаптации (0 – отсутствует, 1 – тревога, 2 – резистентность, 3 – истощение).				

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

2.2.4. 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 расчитывали 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 расчитывали коэффициент парной корреляции Кендалла либо показатель ранговой корреляции Спирмена [60; 80].

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

При сборе анамнеза у пациента с функциональными нарушениями ССС обращали внимание на жалобы больного (боль в области сердца, сердцебиение, 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.). Собирали сведения о наследственной отягощенности по нарушениям ритма сердца, ВСД и др.

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.

Ведущими являлись церебральные жалобы различной степени выраженности (у 92,6 ± 2,7% пациентов). Так, головная боль беспокоила 50 (94,3 ± 3,2%) больных с функциональными НРС. Она локализовалась преимущественно в височной, теменной, лобной области. Каждый третий подросток с аритмиями предъявлял жалобы на цефалгии после физической (29,8 ± 3,7% пациентов) и умственной нагрузки (27,2 ± 3,6% детей). При этом ежедневно головная боль беспокоила 18 (19,1 ± 4,1 %) пациентов с НРС, цефалгии чаще 1 раза в неделю отмечены у 55 (58,5 ± 5,1%) подростков, чаще 1 раза в месяц – у 21 (22,3 ± 4,3%) подростка. Указания на головокружение отмечены у 69,8 ± 6,3 % подростков с функциональными НРС с одинаковой частотой и степенью выраженности.

Таблица 3.1 – Жалобы детей в основной группе

Жалобы	Основная группа (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ				
Головная боль (в височной области и затылочной области)	50	94,3±3,2	40	97,6±2,4
Головокружение	37	69,8±6,3	34	82,9±5,9
КАРДИАЛЬНЫЕ				
Боль в области сердца: - колющего характера; - давящего характера.	51 37 14	96,2±2,6 69,8±6,3 26,4±6,1	40 25 15	97,6±2,4 61,0±7,6 36,6±7,5
Сильное и/или частое сердцебиение	20	37,7±6,7	17	41,5±7,7
Неритмичность работы сердца	5	9,4±4,0	4	9,8±4,6
АСТЕНОНЕВРОТИЧЕСКИЕ				
Повышенная утомляемость при физической нагрузке	45	84,9±4,9	38	92,7±4,1
Раздражительность, обидчивость	40	75,5±5,9	35	85,4±5,5
Позднее засыпание и ранее пробуждение	49	92,5±3,6	38	92,7±4,1

Ведущей кардиальной жалобой была боль в сердце (96,8 ± 1,8 % подростков). Она возникала спонтанно или при переутомлении, волнении, психоэмоциональном стрессе, реже – во время и после физической нагрузки. У 62 (66,0 ± 4,9%) подростков с аритмиями отмечены кардиалгии колющего, а у 29 (30,9 ± 4,8%) подростков с НРС – давящего характера. Ощущения сильного и/или частого сердцебиения и неритмичности работы сердца беспокоили 20 (37,7 ± 6,7 %) подростков группы воздействия и 17 (41,5 ± 7,7%) подростков группы сравнения.

Повышенная утомляемость при физической нагрузке отмечалась у 45 (84,9±4,9 %) подростков группы воздействия и 38 (92,7 ± 4,1%) подростков группы сравнения. Раздражительность, обидчивость с одинаковой частотой отмечалась в обеих группах (75,5±5,9 % и 85,4±5,5 % подростков соответственно). Позднее засыпание и ранее пробуждение с одинаковой частотой имело место в обеих группах (92,5±3,6% и 92,7±4,1% пациентов соответственно).

Данные о продолжительности функциональных нарушений сердечно – сосудистой системы у обследованных подростков основной группы представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Продолжительность функциональных нарушений сердечно – сосудистой системы у обследованных подростков

Продолжительность	Основная группа (n=94)	
	Абс.	%, M±m
1 мес. – 6 мес.	52	55,3±5,1
6 мес. – 1 год	22	23,4±4,4
1 год – 2 года	14	14,9±3,7
2 года – 4 года	5	5,3±2,3
4 года – 6 лет	1	1,1±1,1

Как следует из Таблицы 3.2, продолжительность функциональных нарушений сердечно – сосудистой системы у 52 (55,3±5,1%) подростков составила от 1 месяца до 6 месяцев, у 22 (23,4±4,4 %) подростков – от 6 месяцев до 1 года, у 14 (14,9±3,7 %) подростков от – 1 года до 2 лет. У 5 (5,3±2,3 %) подростков функциональное нарушение ССС отмечалось в течение 2-4 лет.

На диспансерном учете у педиатра и/или кардиолога состояли 55 (58,5 ± 5,1%) подростков с НРС. Курсы седативной терапии (настойка валерианы) 2 раза в год в течение 1 месяца получали 42 (44,7 ± 5,1%) подростка, 3-недельные курсы кардиотрофической терапии (милдронат) 1-2 раза в год – 42 (42,6 ± 5,1%) подростка. Положительный эффект от проводимого лечения в виде уменьшения частоты и интенсивности жалоб отмечен у 21 (30,9 ± 5,6%) подрстка. Нормализация сердечного ритма и/или уменьшение выраженности аритмического синдрома наблюдались у 18 (19,1 ± 4,1%) подростков с последующим рецидивом в различные сроки после окончания лечения.

Результаты анализа течения беременности у матерей обследованных подростков представлен в Таблица 3.3. Беременность протекала физиологически у 34 (36,2 ± 5,0%) матерей подростков с НРС, что было достоверно реже в сравнении с матерями здоровых подростков (56,8 ± 8,1%, $p < 0,05$). Гестозы I и II половины беременности достоверно чаще имели место у матерей больных с НРС в сравнении со здоровыми подростками (63,8 ± 5,0% и 43,2 ± 8,1% соответственно, $p < 0,05$). Данные о результатах исследования на инфицированность внутриклеточными возбудителями до беременности и во время ее течения в анализируемой медицинской документации обследованных детей отсутствовали.

Таблица 3.3 – Течение беременности у матерей обследованных подростков

Признак	Матери детей с НРС (n=94)		Матери здоровых детей (n=37)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Физиологическое течение беременности	34	36,2±5,0	21	56,8±8,1*
Патологическое течение беременности, в том числе: - гестоз I половины; - гестоз II половины.	60 38 22	63,8±5,0 40,4±5,1 23,4±4,4	16 8 3	43,2±8,1* 21,6±6,8* 8,1±4,5*
Железодефицитная анемия	31	33,0±4,8	2	5,4±3,7***
ОРВИ	25	26,6±4,6	3	8,1±4,5**
Пиелонефрит	21	22,3±4,3	0	0,0±0,0***
Хронический кольпит, ст. обострения	14	14,9±3,7	3	8,1±4,5
Хронический аднексит, ст. обострения	12	12,8±3,4	2	5,4±3,7
Артериальная гипертензия	9	9,6±3,0	0	0,0±0,0**
Артериальная гипотензия	5	5,3±2,3	0	0,0±0,0*

Примечания:
* - Различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с группой матерей подростков с НРС.
** - Различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с группой матерей подростков с НРС.
*** - Различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с группой матерей подростков с НРС.

У матерей подростков с НРС достоверно чаще, чем у здоровых, во время беременности наблюдалась железодефицитная анемия различной степени тяжести (33,0 ± 4,8% и 5,4 ± 3,7% соответственно, $p < 0,001$). Острый или обострение хронического пиелонефрита, артериальная гипер- и гипотензия во время беременности имели место только у матерей подростков с НРС. Таким образом, патологическое течение беременности у матерей подростков с НРС наблюдалось достоверно чаще, чем у матерей здоровых детей.

Родоразрешение путем кесарева сечения имело место у 17 (18,1 ± 4,0%) матерей подростков с НРС и у 2 (5,4 ± 3,7%) матерей здоровых подростков. Хроническая внутриутробная гипоксия плода во время беременности диагностирована только в группе подростков с НРС 19 (20,2 ± 4,1% подростков). Асфиксия в родах имела место у 16 (17,0 ± 3,9%) подростков с аритмиями. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС на 1-м году жизни диагностировано у 5 (5,3 ± 2,3%) подростков с НРС, гипотрофия II степени – у 4 (4,3 ± 2,1%) подростков с аритмиями. Таким образом, гипоксия во время беременности, родов и на 1-м году жизни у подростков с НРС наблюдалась достоверно чаще, чем у здоровых подростков ($p < 0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными О.А. Мутафьяна [77] о том, что у 60-70% детей с НРС обнаруживаются предрасполагающие к возникновению аритмии пре- и перинатальные нарушения (гестозы беременных, патологические роды, внутричерепная родовая травма, гипоксия и др.).

Анализ наличия вредных привычек показал, что в группе больных с НРС регулярно курили 27 (28,7 ± 4,7%) подростков, что было достоверно чаще, чем в контрольной группе 5 (13,5 ± 5,6% подростков, $p < 0,05$).

Результаты анализа отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям у подростков с НРС и у здоровых сверстников представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Частота отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям у подростков с НРС и у здоровых сверстников

Отягощенная наследственность	Нозологические формы	Частота встречаемости			
		Подростки с НРС (n=94)		Здоровые подростки (n=37)	
		Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
По линии матери	НРС	8	8,5±2,9	2	5,4±3,7
	ВПС	3	3,2±1,8	0	0,0±0,0
	ГБ в возрасте до 40 лет	9	9,6±3,0	2	5,4±3,7
	ИБС	9	9,6±3,0	4	10,8±5,1
По линии отца	НРС	3	3,2±1,8	0	0,0±0,0
	ВПС	1	1,1±1,1	1	2,7±2,7
	ГБ в возрасте до 40 лет	5	5,3±2,3	1	2,7±2,7
	ИБС	7	7,4±2,7	2	5,4±3,7
По обеим линиям	НРС	3	3,2±1,8	0	0,0±0,0
	ВПС	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
	ГБ в возрасте до 40 лет	13	13,8±3,6**	0	0,0±0,0
	ИБС	7	7,4±2,7*	0	0,0±0,0
ВСЕГО		68	72,3±4,6*	14	37,8±8,0
Отсутствует		26	27,7±4,6*	23	62,2±8,0

Примечания:
* - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении со здоровыми подростками;
** - различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении со здоровыми подростками.

Как свидетельствуют данные Таблицы 3.4, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям достоверно чаще имела место у подростков с НРС (72,3 ± 4,6 %), чем у здоровых детей (37,8 ± 8,0%, $p < 0,01$). Полученные данные согласуются с результатами исследований О.А. Мутафьяна [77], согласно которым у 53-67% подростков с НРС наследственность отягощена по патологии сердечно-сосудистой системы.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую сильную связь (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) аритмии с острым и хроническим стрессовым состоянием ($r = 0,87$), осложненным течением беременности и родов ($r = 0,80$).

Одним из важных и информативных критериев состояния здоровья является физическое развитие, результаты оценки которого отражают всю совокупность факторов, влияющих на организм человека [57]. Анализ показателей физического развития детей с НРС приведен в Таблице 3.5.

Как свидетельствуют данные Таблицы 3.5, гармоничное физическое развитие имели 40 (42,6 ± 5,1%) подростка с аритмией. Дисгармоничное физическое развитие выше среднего уровня за счет несоответствия между ростом и массой, ростом и окружностью грудной клетки имело место у 27 (28,7 ± 4,7%) подростков основной группы, что было статистически значимо чаще ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой – 3 (8,1 ± 4,5%) подростков.

По данным ряда авторов [7; 27], отставание в развитии грудной клетки сопровождается снижением показателей жизненной емкости легких, что, в свою очередь, вызывает гипоксию в органах и тканях растущего организма и приводит к повышению напряжения механизмов адаптации.

Таблица 3.5 – Показатели физического развития детей основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 94)		Контрольная группа (n = 37)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Среднее, гармоничное	40	42,6±5,1	27	73,0±7,3**
Ниже среднего, гармоничное	5	5,3±2,3	2	5,4±3,7
Выше среднего, гармоничное	7	7,4±2,7	2	5,4±3,7
Среднее, дисгармоничное	8	8,5±2,9	2	5,4±3,7
Ниже среднего, дисгармоничное	7	7,4±2,7	1	2,7±2,7
Выше среднего, дисгармоничное	27	28,7±4,7	3	8,1±4,5**

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

При объективном осмотре у 54 (57,4 ± 5,1 %) подростков с НРС отмечен астенический симптомокомплекс (бледность кожных покровов, темные круги под глазами, сниженный мышечный тонус и тургор тканей). Границы относительной сердечной тупости у подростков с НРС соответствовали возрастной норме. Тоны сердца у 60 (63,8 ± 5,0 %) подростков были звучными, у 15 (16,0 ± 3,8 %) подростков – умеренно ослабленными. У 52 (55,3 ± 5,1%) подростков обращала внимание при аускультации тахиаритмия, у 8 (8,5 ± 2,9%) подростков – экстрасистолия, у 34 (36,2 ± 5,0 %) подростков – брадикардия; у 45 (47,9 ± 5,2 %) подростков с НРС – систолический шум на верхушке сердца и в V точке. При этом у 49 (52,1±5,2 %) подростков шум не был связан с I тоном, его

интенсивность уменьшалась в вертикальном положении и после физической нагрузки, он не проводился за пределы сердца, отличался изменчивостью тембра и длительности. У 64 (68,1 ± 4,8 %) подростков с НРС показатели АД были в пределах 10-90 процентиля, у 11 (11,7 ± 3,3 %) подростков констатировано высокое нормальное АД, у 3 (3,2 ± 1,8 %) подростков – артериальная гипертензия. Артериальная гипотензия имела место у 16 (17,0 ± 3,9 %) подростков с аритмиями.

По данным допплерЭхоКГ, признаки соединительнотканной дисплазии сердца (ПМК, дополнительные хорды и трабекулы левого желудочка, открытое овальное окно, а также их сочетание) имели 78 (83,0 ± 3,9 %) подростков с НРС, при этом у 16 (17,0 ± 3,9 %) подростков структурные аномалии были множественными в виде сочетания пролапса клапанов и аномально расположенных хорд, структурно измененных клапанов сердца, митральной регургитации II-IV степеней.

С помощью тредмил-теста оценивали толерантность к физической нагрузке (ТФН) у детей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

Заключая данную главу, следует отметить, что основными явились церебральные жалобы различной степени выраженности (у 92,6 ± 2,7% подростков). Каждый третий ребенок с аритмиями предъявлял жалобы на цефалгии после физической (29,8 ± 3,7% подростков) и умственной нагрузки (27,2 ± 3,6% детей). При этом ежедневно головная боль беспокоила 18 (19,1 ± 4,1 %) подростков с НРС, цефалгии чаще 1 раза в неделю отмечены у 55 (58,5 ± 5,1%) подростков, чаще 1 раза в месяц – у 21 (22,3 ± 4,3%) подростка. Ведущей кардиальной жалобой была боль в сердце (96,8 ± 1,8 %) детей. У 52 (55,3 ± 5,1%) подростка длительность аритмии составила от 1 месяца до 6 месяцев, у 22 (23,4 ± 4,4 %) подростков – от 6 месяцев до 1 года.

Беременность протекала физиологически у (36,2 ± 5,0%) матерей подростков с НРС, что было достоверно реже в сравнении с матерями здоровых подростков (56,8 ± 8,1%, $p < 0,05$).

Дисгармоничное физическое развитие выше среднего уровня за счет несоответствия между ростом и массой, ростом и окружностью грудной клетки имело место у 27 (28,7 ± 4,7%) подростков основной группы, что было статистически значимо чаще ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой – 3 (8,1 ± 4,5%) подростков.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую сильную связь (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) аритмии с острым и хроническим стрессовым состоянием ($r = 0,87$), осложненным течением беременности и родов ($r = 0,80$).

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО, ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА, СТРЕСС-АКТИВИРУЮЩЕГО И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЗВЕНА СТРЕСС-СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

4.1. Показатели психоэмоционального и вегетативного статуса

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 соединительнотканных мембран в различных органах. В механизмах эмоционального стресса принимают участие оксид азота, дефицит которого под влиянием нейромедиаторов обусловливает 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 подростков в основной и контрольной группах по данным опросника В.В. Седнева

Показатель	Основная группа (n=94)		Контрольная группа (n=37)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Конфликтность	64	68,1±4,8	18	48,6±8,2*
Уровень тревоги выше среднего	52	55,3±5,1	12	32,4±7,7*
Диссомния	48	51,1±5,2	12	32,4±7,7*
Уровень астении выше среднего	51	54,3±5,1	10	27,0±7,3**
Уровень депрессии выше среднего	34	36,2±5,0	11	29,7±7,5

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 4.1, у подростков 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 ($p < 0,05$) наблюдали у подростков основной группы – 64 (68,1 ± 4,8%) больных в сравнении с контрольной группой – 18 (48,6 ± 8,2%) 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 (55,3 ± 5,1%) подростков основной группы что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой – 12 (32,4 ± 7,7%) 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, сноговорения, ночных кошмаров наблюдались в основном средней (от 12 до 15 баллов) степени выраженности статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировали у подростков основной группы – 48 (51,1 ± 5,2%) подростков в сравнении с контрольной группой – 12 (32,4 ± 7,7%) подростков.

Астенический синдром статистически значимо чаще ($p < 0,01$) констатировали у подростков основной группы – 51 (54,3 ± 5,1%) подростков в сравнении с контрольной группой – 10 (27,0 ± 7,3%) подростков.

Показатели исходного вегетативного тонуса организма у подростков основной и контрольной групп представлены в Таблице 4.2

Таблица 4.2 – Показатели исходного вегетативного тонуса организма у подростков основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=94)		Контрольная группа (n=37)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
симпатикотония	60	63,8±5,0	7	18,9±6,4***
парасимпатикотония	24	25,5±4,5	5	13,5±5,6*
нормотония	10	10,6±3,2	25	67,6±7,7***

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 4.2, симпатикотония статистически значимо чаще ($p < 0,001$) наблюдась у подростков основной группы – 30 (63,8 ± 5,0%) больных в сравнении с контрольной группой – 7 (18,9 ± 6,4%) подростков.

Парасимпатикотония статистически значимо чаще ($p < 0,05$) имела место у 24 (25,5 ± 4,5%) подростков основной группы в сравнении с контрольной группой – 5 (13,5±5,6 %).

Нормотония статистически значимо реже ($p < 0,001$) наблюдалась у подростков основной группы в сравнении с контрольной (10,6±3,2% и 67,6±7,7% подростков соответственно).

Результаты оценки ситуативной и личностной тревожности с помощью теста Спилбергера-Ханина свидетельствовали о том, что высокая ситуативная тревожность выявлена у 90 учащихся, что составляет 37,7 ± 3,1 % от числа тестируемых. Средняя ситуативная тревожность была выявлена у 116 учащихся – 48,5 ± 3,2% от числа тестируемых. Низкая ситуативная тревожность была выявлена у 33 учащихся – 13,8 ± 2,2% от числа тестируемых.

Высокая личностная тревожность была выявлена у 78 учащихся, что составляет 32,6 ± 3,0% от общего числа тестируемых. Средняя личностная тревожность была выявлена у 130 учащихся – 54,4 ± 3,2 % от числа тестируемых. Низкая личностная тревожность была выявлена у 31 учащегося – 13,0 ± 2,2 % от числа тестируемых.

Высокая вероятность невротизации (24 и более баллов) по методике экспресс-диагностики невроза К. Хекка и Х. Хесса установлена у 54 человек, что составляет 22,6 ± 2,7% от общего количества тестируемых.

В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [177] наиболее перспективным для оценки вегетативной регуляции у подростков с НРС представляется расчет показателей временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца.

Показатели временного анализа ВРС свидетельствуют о том, что у 19 (82,6 ± 7,9%) подростков функциональные НРС сопровождались снижением pNN50 (на 25%) и RMSSD (на 10%) в сравнении со здоровыми сверстниками, что свидетельствовало об усилении симпатических влияний на сердечный ритм [75]. У 65,2 ± 9,9% подростков отмечено снижение pNN50 на 50% и RMSSD на 25%.

У 8 (66,7 ± 13,6%) подростков с синусовой брадикардией в сравнении со здоровыми подростками были повышены показатели SDNN (на 13%), SDNNi (на 14%), pNN50 (на 24%), что, по данным Р.М. Баевского [105], характеризует усиление вагусных влияний у подростков с функциональными нарушениями ССС. Преобладание активности парасимпатического отдела ВНС подтверждается достоверно более высокими показателями высокочастотного компонента спектра у подростков с функциональными нарушениями ССС (1282 ± 689) в сравнении со здоровыми сверстниками (1012 ± 684, $p < 0,05$). Низкие показатели HF компонента у подростков с функциональными нарушениями ССС (в течение суток: 622 ± 204, 1012 ± 684 – у здоровых сверстников; днем: 400 ± 265, 729 ± 258 – у здоровых сверстников; ночью: 861 ± 321, 1499 ± 674 – у здоровых сверстников, $p < 0,05$), согласно данным Л.М. Макарова [75], свидетельствуют в пользу снижения активности механизмов саморегуляции (автономный контур управления).

Согласно полученным данным, LF (1129 ± 412, 1652 ± 596 – у здоровых сверстников, $p < 0,05$), VLF (3858 ± 958, 5431 ± 2598 – у здоровых сверстников, $p < 0,05$) компоненты спектра были достоверно ниже у подростков с функциональными нарушениями ССС в сравнении со здоровыми сверстниками. По данным Р.М. Баевского [105], изменения мощности низкочастотных компонентов спектра тесно связано с эрготропной и трофотропной функцией высших вегетативных центров, а также с общим и местным метаболизмом и особенностями энергетических процессов в органах и тканях. Достоверные различия этих показателей у подростков с функциональными нарушениями ССС в сравнении со здоровыми сверстниками выявлены в дневное время, в период

двигательной активности, требующей интенсивного энергетического обеспечения миокарда.

Обнаруженные высокие показатели LF, VLF, tP у 9 (75,0 ± 12,5%) подростков с функциональными нарушениями ССС свидетельствуют о достаточном энергообеспечении работающего сердца, действии компенсаторных механизмов на уровне автономных центров регуляции [75].

Снижение tP у подростков с функциональными нарушениями ССС в сравнении со здоровыми сверстниками (за сутки – 7659 ± 3775, 8680 ± 4120 – у здоровых сверстников, $p < 0,05$; днем – 4388 ± 2661, 7813 ± 3952 – у здоровых сверстников, $p < 0,05$) можно объяснить тормозящим нисходящим влиянием более высоких структур мозга, в частности, высших вегетативных центров гипоталамо-гипофизарного уровня. Это указывает, по данным Р.М. Баевского [105], на переход управления в режим срочной мобилизации функциональных резервов, на неспособность нижележащих регуляторных механизмов обеспечить нормальное функционирование отдельных систем и органов.

4.2. Состояние стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

Уровень IL 1 β (пг/мл) у подростков с функциональными нарушениями ССС находился в пределах возрастной нормы у 75,9 ± 4,6% подростков, средние значения составляли 3,6 (2,7; 4,7). Превышение данного показателя до 1,2-2,0 норм было выявлено у 10,3 ± 3,3% детей; превышение до 2,1-4,0 норм – у 13,8 ± 6,2% детей. Учитывая особую роль «провоспалительного» цитокина IL 1 β, его повышение у 25% подростков с функциональными нарушениями ССС можно считать нормальной типовой реакцией на стресс. Только IL 1 β может проникать через ГЭБ, напрямую стимулируя гипоталамус. Особого внимания заслуживает

факт вовлечения провоспалительных цитокинов (IL 1 β, TNF, IL 2) в патогенез нейродегенерации, за счет нарушения последними обмена серотонина в мозге.

Уровень IL 6 интересен, как цитокина, активирующего стимуляцию стресс-активирующего звена стресс-системы (гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы путем повышения уровня АКТГ и кортизола) и участия в стресс-индуцированном подавлении воспалительных реакций, путем подавления образования ФНО и IL 1 β. Средние значения IL 6 (пг/мл) в этой группе находились в пределах нормы и составляли 3,8 (2,2; 6,0). При оценке распределения были выявлены особенности. Так, в пределах возрастной нормы показатели находились только у половины (55,2±5,3%) подростков; у 29,9 ± 4,9% отмечалось повышение до 1,6-3,0 норм (что соответствовало повышению уровня IL 1 β, вследствие опосредованной стимуляции). Вызывало интерес снижение данного показателя до 0,8-0,9 норм у 10,3 ± 3,3% подростков и до 0,5-0,7 норм в 4,6 ± 2,2% наблюдений. Данный факт говорил о возможном врожденном дефекте реакции симпатоадреналового ответа у 15% обследованных подростков.

Уровень CD 25 (%) анализировали в качестве рецептора (субъединицы), характеризующего IL 2-зависимый ответ Т-лимфоцитов. Средние значения составили 34,0 (21,0; 41,0). У 36,8 ± 5,2% подростков CD 25 находился в пределах нормы. Отмечалось превышение данного показателя на 1,4-2,0 нормы у 48,3 ± 5,4% подростков. До 10% подростков имели превышение CD 25 до 3,0 норм. То есть в ответ на стресс (типовой) 60% подростков с функциональными нарушениями ССС отвечают повышением CD 25 с активацией Т-лимфоцитов.

IL 2 (пг/мл), один из «когорты» стресс-активирующих факторов, по механизму действия усиливает пролиферацию всех звеньев иммунитета. Одним из интересных действий является нейродегенеративное за счет ослабления серотонинергических механизмов мозга. Средние значения IL 2 (пг/мл) составили 0,33 (0,23; 0,37), что достоверно превышало норму. У 5,7 ± 2,5% подростков с функциональными нарушениями ССС уровень IL2 превышал до 4,1-6,5 норм; у

49,4 ± 5,4% подростков с функциональными нарушениями ССС превышал до 2,6-4,0 норм; в 44,8 ± 5,3% случаев отмечено превышение до 2,5 норм.

TNF (ФНО) (пг/л) является одним из трех «классических провоспалительных» цитокинов, стимулирующих стрессовый ответ (стресс-активирующее звено). Обладает большим количеством разнообразных эффектов, которые зависят от его концентрации. Средние показатели TNF (ФНО) (пг/л) составили 1,5 (0,74; 2,22) и достоверно не отличались от показателей возрастной нормы, хотя имели тенденцию к повышению. Наиболее интересным оказалась оценка внутригруппового распределения данного показателя, характеризующая всю разнородность ответа на стресс. Так, в пределах нормы, показатель TNF (ФНО) был диагностирован только у 16,1 ± 3,9% подростков с функциональными нарушениями ССС. Превышение более 10 норм выявлено у 4,6 ± 2,2% подростков; превышение до 1,6-1,7 норм у 13,8 ± 3,7% подростков; превышение до 1,1-1,5 норм у 9,2 ± 3,1%. При этом, снижение до 0,1-0,2 норм установлено у 4,6±2,2% подростков; снижение до 0,3-0,4 норм – у 14,9 ± 3,8% подростков; снижение до 0,5-0,7 норм – у 18,4 ± 4,2% подростков; снижение до 0,8-0,9 норм – у 16,1 ± 3,9% детей. Таким образом, до 64% подростков с функциональными нарушениями ССС имели снижение уровня ФНО, а до 17% – его повышение.

IL 4 (пг/мл), «классический» противовоспалительный цитокин, который по своему механизму действия в нейроэндокринной системе относится к стресс-лимитирующим, за счет подавления продукции IL 1, ФНО, IL 6. Средние значения IL 4 (пг/мл) составили 4,2 (2,2; 5,2) и достоверно превышали показатели возрастной нормы, что может считаться вариантом нормального стрессового ответа, когда наряду со стресс-активирующими механизмами запускаются стресс-лимитирующие, уравнивающие и регулирующие реакцию по силе. У 31,0 ± 5,0% подростков исследуемый показатель был в пределах нормы. Превышение более 10 норм было диагностировано у 4,6 ± 2,2% подростков; превышение до 6,0-10,0 норм – в 4,6 ± 2,2% случаев; превышение до 3,1-5,0 норм – у 14,9 ± 3,8% подростков; превышение до 1,5-3,0 норм – у 42,5 ± 5,3% подростков; превышение

до 1,3-1,4 норм – у 5,7 ± 2,5% подростков. Таким образом, превышение показателя IL 4 (у 70% подростков) может считаться прогностически благоприятным направлением стресс-лимитирующей реакции стресс-системы, направленной на регуляцию работы Т- и В-систем иммунитета. Уровень повышения, возможно, зависит от силы агрессивного воздействия.

Уровень кортизола интересен как уровень результирующего воздействия стресс-активирующих механизмов с одной стороны (надпочечниковый уровень), и как наиболее важного гормона, влияющего на иммунные реакции, который ингибирует большинство аспектов иммунной реакции, включая пролиферацию лимфоцитов, производство иммуноглобулинов, цитокинов и воспалительных медиаторов и клеточную токсичность, включая производство воспалительных лейкотриенов.

Средний уровень кортизола (нмоль/л) составлял 541 (281; 740), что не достоверно превышало показатели контрольной группы. В пределах нормы уровень кортизола находился у 90,8 ± 3,1% подростков с функциональными нарушениями ССС; превышение до 1,2-1,3 норм выявлено у 4,6 ± 2,2%; превышение до 1,4-1,6 норм – у 4,6 ± 2,2% подростков. Таким образом, для нормальной стрессовой реакции уровень кортизола находится в пределах нормы, имея умеренное превышение у 10% подростков с функциональными нарушениями ССС.

КРГ один из наиболее интересных стресс-активирующих гормонов (нейромедиаторов), отвечающих собственно за непосредственный запуск центрального звена стресс-системы (гипоталамический уровень).

Средние показатели КРГ (МЕ/мл) составляли 18,7 (16,0; 22,0), что достоверно не отличалось от показателей нормы. Так, в пределах возрастной нормы уровень КРГ находился у подавляющего большинства подростков с функциональными нарушениями ССС (98,9 ± 1,2%).

Таким образом, нормальная стрессовая реакция характеризуется нормальным уровнем КТГ, что, вероятно, эволюционно обосновано.

Гистамин – биологически активное вещество широкого спектра действия, распространен в синапсах ЦНС парасимпатической нервной системы, поэтому, по нашему мнению, он может быть использован для оценки адекватности парасимпатической системы для определения симпатико-парасимпатического равновесия в работе стресс-активирующей системы (как антогонист серотонина с точки зрения активации NMDA-рецепторов и развития нейродегенерации).

Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями ССС представлена на Рисунке 4.1. Средний уровень гистамина (мг/л) составлял 1170 (1085 - 1290), что достоверно превышало нормальные показатели. При этом в пределах нормы показатель гистамина находился у 23,0 ± 4,5% подростков с функциональными нарушениями ССС. Превышение до 1,2-1,4 норм отмечалось у 56,3 ± 5,3%; превышение до 1,5-1,8 норм – у 20,7 ± 4,3% подростков с функциональными нарушениями ССС.

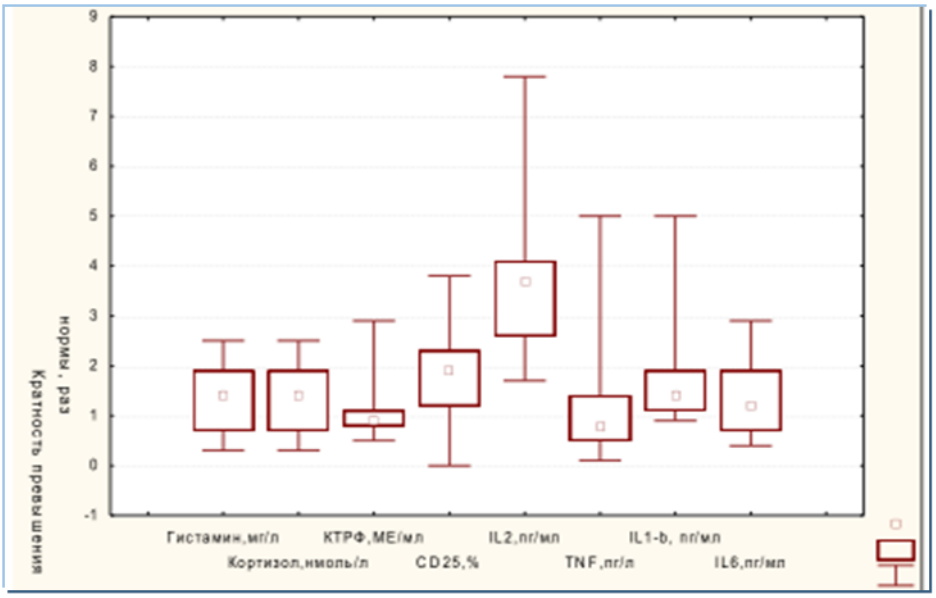


Рисунок 4.1 – Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

Средний уровень кортизола (нмоль/л) составлял 541 (281; 740). В пределах нормы уровень кортизола находился у 90,8 ± 3,1% обследованных; превышение до 1,2-1,3 норм выявлено у 4,6 ± 2,2% подростков с функциональными нарушениями ССС; превышение до 1,4-1,6 норм выявлено у 4,6 ± 2,2% подростков данной группы.

Таким образом, для нормальной стрессовой реакции является характерным повышение уровня гистамина у 75% подростков с функциональными нарушениями ССС.

Реакция стресс-активирующей части стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы выражалась в:

1. Нормальном уровне кортизола (надпочечниковый уровень), имея умеренное превышение у 10% подростков с функциональными нарушениями ССС.

2. Нормальном уровне КТРФ (гипоталамический уровень).

3. Повышенном уровне гистамина у 75% подростков с функциональными нарушениями ССС.

4. Нормальном уровне IL 1 (с возможным увеличением до 4,0 норм у 25% подростков).

5. Нормальных средних значениях IL 6 (с возможным увеличением до 3,0 норм у 20% подростков).

6. Повышении CD 25 с активацией Т - лимфоцитов.

7. Снижении уровня ФНО у 50% подростков с возможным повышением у 20% подростков.

4.3. Состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

Стресс-лимитирующую часть представляют опиоидные пептиды; ГАМК; серотонин; IL 4, NO; субстанция Р; ацетилхолин; гормоны заднего гипоталамуса; гормоны надпочечников. При этом, серотонин и IL 4, можно отнести к медиаторам (нейроиммуноэндокринным), а β-эндорфин – к эффекторной части.

Стресс-лимитирующая система, как система «жесткого контроля» от разрушительного воздействия стресса, защищена эволюционными механизмами, многие из которых еще не изучены (активируется в основном системой гамма-аминомасляной кислоты, опиоидными пептидами), но выявленные в ней изменения являются наиболее опасными для организма и поэтому наиболее интересны с точки зрения воздействия на них, потому что ответ мозга на цитокины и нейромедиаторы может являться и выгодным, и разрушительным. Подростки с функциональными нарушениями ССС интересны для описания типовой реакции стресс-лимитирующей системы на классическую стрессовую ситуацию.

Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у детей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы представлена на Рисунке 4.2. Так, средний уровень серотонина (мг/мл), как мощного эндогенного антистрессового и нейропротекторного фактора, составлял 999,0 (965; 1200), что хотя и имело тенденцию к превышению, но было в пределах нормы у 99,4 ± 0,6% подростков.

Средние значения β-эндорфина (пмоль/л) составляли 2,9 (2,2 - 3,2), что в целом, имело тенденцию к снижению относительно контрольной группы. Уровень β-эндорфина находился в пределах нормы у 64,4 ± 5,1% подростков, его снижение до 0,7-0,8 норм имело место у 25,3 ± 4,7% подростков.

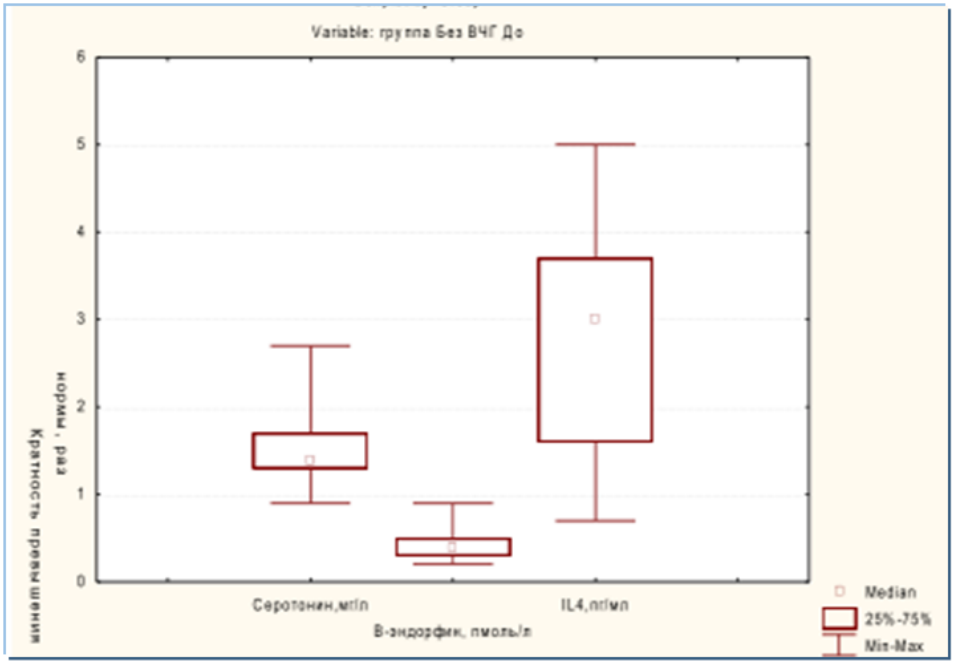


Рисунок 4.2 – Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

У пациентов с функциональными НРС умеренное снижение уровня β-эндорфина, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции, возможно, является вариантом нормального течения стрессового ответа,

когда необходима стимуляция стресс-активирующего звена стресс-системы для адекватного физиологического ответа.

Уровень CNTF был в пределах нормы, только у 56,3 ± 5,5% подростков с функциональными нарушениями ССС, а у 42,3 ± 6,5% отмечалось повышение данного показателя до 3 раз от нормы.

Таким образом, стресс-лимитирующее звено стресс-системы у подростков с функциональными НРС характеризовалась:

1. Повышенным уровнем серотонина у 30% подростков.

2. Умеренным снижением уровня β-эндорфина, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции.

3. Превышением показателя средних значений IL 4 (до 10,0 норм).

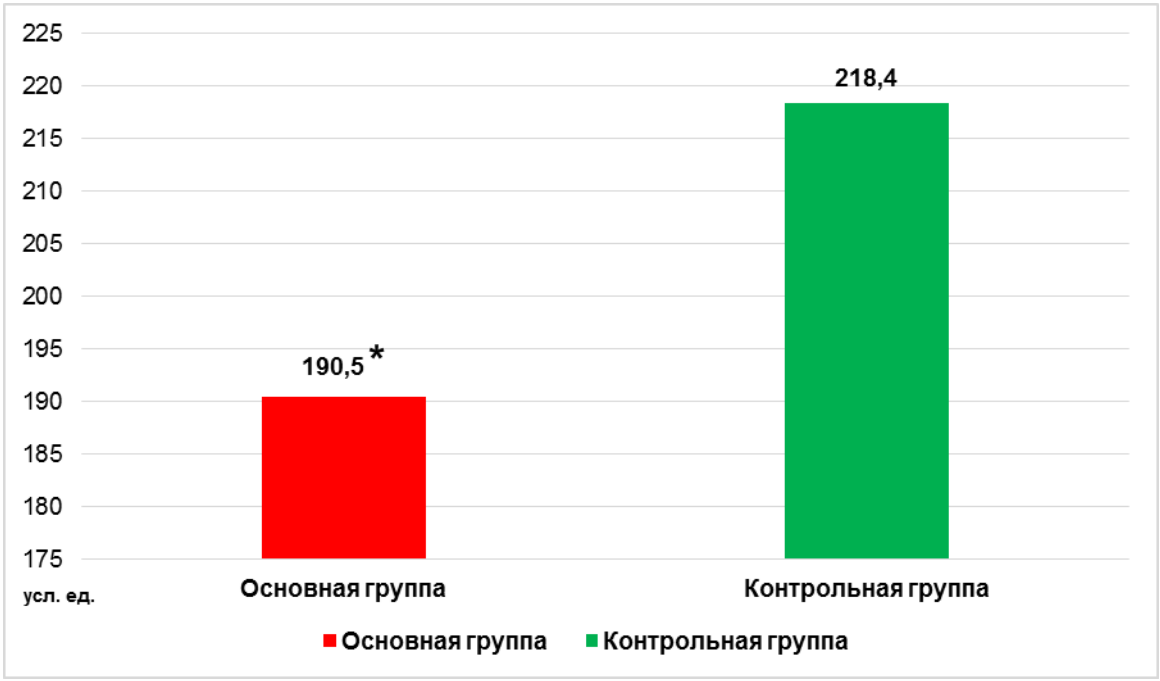
Ответ системы цитокинов на стрессовое воздействие у подростков с функциональными нарушениями ССС заключался в нормальном уровне IL 1 (с возможным увеличением до 4,0 норм у 25% подростков), нормальных средних значениях IL 6 (с возможным увеличением до 3,0 норм у 20% подростков), достоверным превышением средних значений IL2 (до 6,5 норм), повышением CD 25 с активацией Т-лимфоцитов, снижением уровня ФНО (у 50% подростков) с возможным повышением (у 20%), превышением показателя средних значений IL 4 (до 10,0 норм), т.е. балансе стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев.

4.4. Толерантность к физической нагрузке у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

Для оптимизации ФН подросткам с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы необходимо правильно рассчитать объем, вид, режим и интенсивность тренировок. Для этого следует определить исходные гемодинамические показатели ССС с помощью проведения проб с дозированной ФН [123; 124]. Для решения вопроса о виде, режиме и

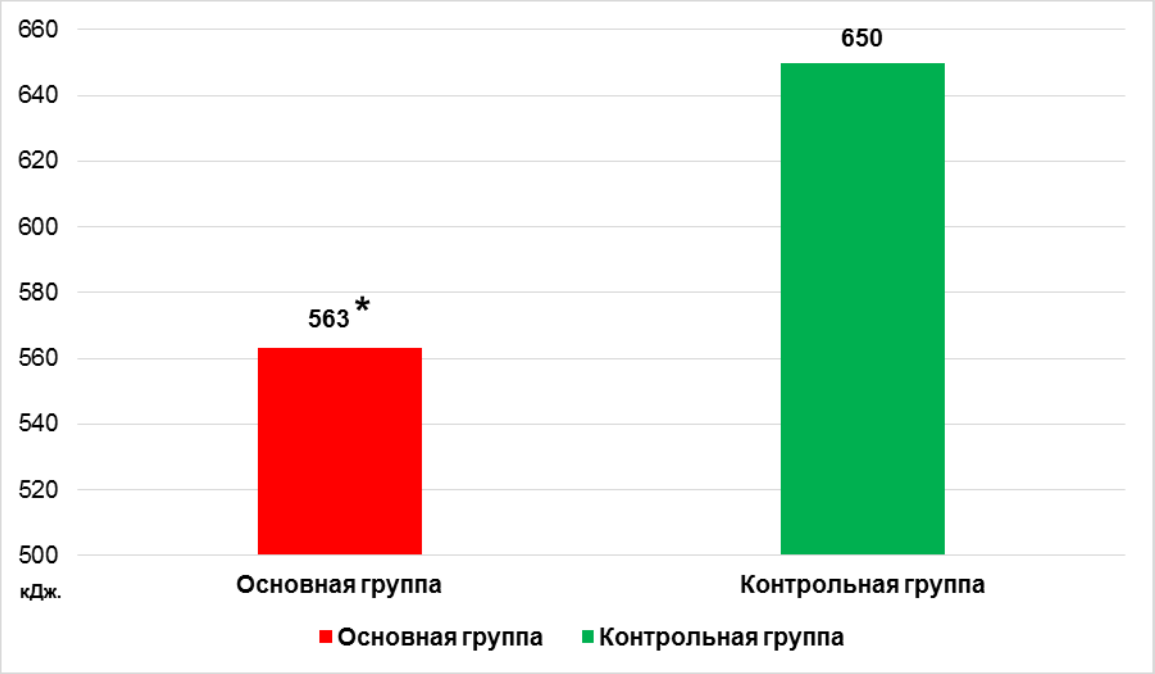
интенсивности тренировок нами проведена индивидуальная оценка состояния ССС с помощью тредмил-теста.

ДП на пике нагрузки у подростков с функциональными нарушениями ССС статистически значимо ниже (Me (Q1; Q3)=190,5 (180,5; 217,2) усл. ед., p=0,003), чем у здоровых сверстников, где медиана составила 218,4 (199,1; 248,1) усл. ед. (Риунок 4.3), что свидетельствует о снижении компенсаторной функции ССС и физической работоспособности у обследуемых основной группы. Объем выполненной работы был достоверно ниже в основной группе, чем в контрольной группе: медиана составила 563 (563; 737) кДж и 650 (563; 830,5) кДж соответственно, p = 0,023.



Примечания: * – различие достоверно (p = 0,003) в сравнении со здоровыми сверстниками.

Рисунок 4.3 – Показатели двойного произведения на пике нагрузки у подростков с функциональными нарушениями ССС и у здоровых сверстников



Примечания * – различие достоверно (p = 0,023) в сравнении со здоровыми сверстниками.

Рисунок 4.4 – Объем выполненной работы у подростков с функциональными нарушениями ССС и у здоровых сверстников

Показатели ИР у детей основной группы были статистически значимо ниже, чем в контрольной (Me ИР составила 10 (7,5; 27,5) мм рт.ст. и 26 (10; 34,5) мм рт.ст. соответственно, p = 0,018) (Рисунок 4.5). Значения ХР в основной группе детей достоверно выше, чем в контрольной группе (Me ХР составила 105 (91,5; 112) уд/мин и 95 (89,5; 103,5) уд/мин соответственно, p=0,032) (Рисунок 4.5).

Снижение ИР при повышенном хронотропном ХР у подростков с функциональными нарушениями ССС характеризует недостаточный подъем АД на нагрузку на фоне избыточного прироста ЧСС, не соответствующего мощности нагрузки.

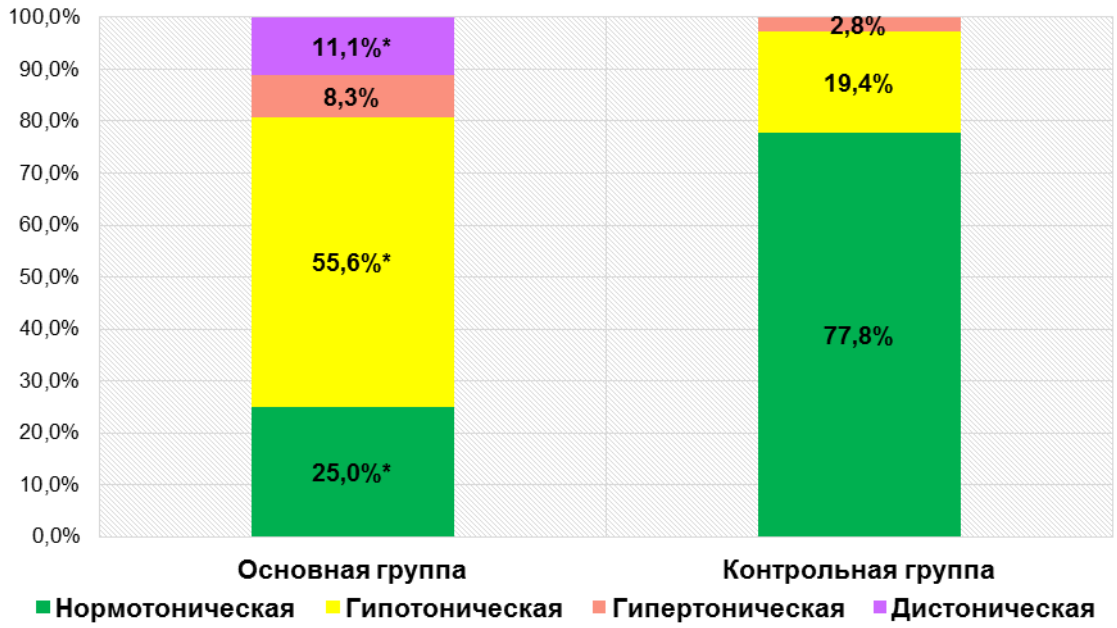
Примечание: * – различие достоверно (p = 0,018) в сравнении со здоровыми сверстниками.

Рисунок 4.5 – Инотропный резерв (мм рт.ст.) у подростков с функциональными нарушениями ССС и у здоровых сверстников

Примечание: * – различие достоверно (p=0,032) в сравнении со здоровыми детьми.

Рисунок 4.6 – Хронотропный резерв (уд/мин) у подростков с функциональными нарушениями ССС и у здоровых сверстников

В группе подростков с функциональными нарушениями ССС преобладала гипотоническая реакция на ФН, регистрируясь у 20 (55,6 ± 8,3%, p < 0,05) обследуемых. У 9 (25,0 ± 7,2%, p < 0,05) подростков основной группы отмечалась нормотоническая реакция, 4 (11,1 ± 5,2%, p < 0,05) ребенка имели дистонический тип реакции на ФН. У здоровых детей преобладала нормотоническая реакция, встречаясь у 28 (77,8 ± 6,9%) подростков. Гипотоническая реакция в группе здоровых зафиксирована у 7 (19,4 ± 6,6%) обследуемых, дистоническая не регистрировалась. Частота встречаемости гипертонической реакции не имела достоверных различий между группами: у 3 (8,3 ± 4,6%) подростков с функциональными нарушениями ССС и 1 (2,8 ± 2,7%) здорового подростка (Рисунок 4.7).



Примечание: * – различие достоверно (p<0,05) в сравнении со здоровыми сверстниками

Рисунок 4.6. – Реакция гемодинамики на физическую нагрузку у подростков с функциональными нарушениями ССС и у здоровых сверстников

У 18 (50,0 ± 8,3%, p < 0,05) обследуемых основной группы зарегистрированы следующие изменения ЭКГ в покое: синусовая тахикардия (2 чел.), синусовая аритмия (3 чел.), миграция водителя ритма по предсердиям (2

чел.), наджелудочковая экстрасистолия в непатологическом количестве (2 чел.), а также сочетание указанных изменений (9 чел.). В ходе нагрузки у 2 подростков сохранялись ЭКГ-изменения в виде миграции водителя ритма по предсердиям. В восстановительном периоде в основной группе зарегистрирована наджелудочковая экстрасистолия в непатологическом количестве у 5 (13,9 ± 5,8%, $p < 0,05$) обследуемых, синусовая аритмия – у 11 (30,6 ± 7,7%, $p < 0,05$) подростков. В группе здоровых патологических изменений ЭКГ в ходе нагрузки и периоде реституции зафиксировано не было.

Нормальное восстановление АД до исходных значений отмечалось в обеих группах. Замедленное восстановление ЧСС наблюдалось у 8 (22,2 ± 6,9%, $p < 0,05$) подростков с функциональными нарушениями ССС.

Анализ полученных данных позволил выявить снижение ТФН у 32 (88,9 ± 5,24%, $p < 0,05$) подростков с функциональными нарушениями ССС. Патологическая реакция гемодинамического ответа (гипотоническая, дистоническая), низкие показатели ИР и максимального двойного произведения, повышение ХР, функциональные изменения ЭКГ, замедленное восстановление ЧСС характеризуют снижение адаптационных возможностей организма, своевременное выявление и повышение которых является необходимой мерой профилактики развития патологических состояний. На основании полученных данных нами оптимизирована программа физической активности подростков с функциональными нарушениями ССС.

ГЛАВА 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГАММА-АМИНО-БЕТТА-ФЕНИЛМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ГИДРОХЛОРИДА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОДРОСТКОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

5.1. Эффективность использования γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы через 1 месяц от начала лечения

Результаты проведенных нами исследований послужили патогенетическим обоснованием для разработки комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий с включением γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида. Препарат назначали по 250 мг 3 раза в день. Курс лечения составил 21 день. При сохранении клинической симптоматики курс продлевали до 42 дней.

Гамма-амино-бета-фенилмасляная кислота гидрохлорид облегчает GABA-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС (прямое воздействие на GABA-рецепторы), оказывает транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие, улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение (увеличивает объемную и линейную скорость мозгового кровотока, уменьшает тонус сосудов мозга, улучшает микроциркуляцию, оказывает антиагрегантное действие). Препарат назначали по 250 мг 3 раза в день. Курс лечения составил 21 день. При сохранении клинической симптоматики курс продлевали до 42 дней. Результаты качественного и количественного анализа динамики жалоб обследованных нами подростков с функциональными НРС приведены в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Динамика жалоб подростков с функциональными НРС группы воздействия и группы сравнения (частота встречаемости)

Жалобы	До лечения (n=94)				Через 1 месяц от начала лечения (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)		Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Головная боль	50	94,3±3,2	40	97,6±2,4	42	79,2±5,6*	35	$85,4±5,5^{0}$
Головокружение	37	69,8±6,3	34	82,9±5,9	25	47,2±6,9*^	27	$65,9±7,4^{0}$
Боль в области сердца: - колющая; - давящая	51 37 14	96,2±2,6 69,8±6,3 26,4±6,1	40 25 15	97,6±2,4 61,0±7,6 36,6±7,5	25 18 7	$47,2±6,9^{**}$ 34,0±6,5** 13,2±4,7*	31 22 9	$75,6±6,7^{00}$^^ $53,7±7,8^{0}$^ $22,0±6,5^{0}$
Сильное и/или частое сердцебиение	20	37,7±6,7	17	41,5±7,7	5	9,4±4,0**	10	$24,4±6,7^{0}$^
Неритмичность работы сердца	5	9,4±4,0	4	9,8±4,6	2	3,8±2,6	3	7,3±4,1
Повышенная утомляемость при физической нагрузке	45	84,9±4,9	38	92,7±4,1	29	54,7±6,8**	32	$78,0±6,5^{0}$^

Примечания:
* - различие достоверно ($p<0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия
** - различие достоверно ($p<0,001$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия
^{0} - различие достоверно ($p<0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения
^{00} - различие достоверно ($p<0,01$) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения
^ - различие достоверно ($p<0,05$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия
^^ - различие достоверно ($p<0,01$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

Как свидетельствуют данные Таблицы 5.1, проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на самочувствие подростков с НРС, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно γ-амино-β-фенилмасляной кислоту гидрохлорид. После курса терапии число детей, предъявлявших жалобы на головную боль, было достоверно меньшим как в группе воздействия (94,3 ± 3,2% и 79,2 ± 5,6% подростков соответственно, $p < 0,05$), так и в группе сравнения (97,6 ± 2,4% и 85,4 ± 5,5% подростков соответственно, $p < 0,05$). Число подростков, предъявлявших жалобы на головокружение, после курса терапии достоверно уменьшилось как в группе воздействия (69,8 ± 6,3% и 47,2 ± 6,9% подростков, $p < 0,05$), так и в группе стандартной терапии (82,9 ± 5,9% и 65,9 ± 7,4% подростков соответственно, $p < 0,05$). При этом уменьшение интенсивности головокружения чаще зарегистрировано у подростков, получивших дополнительно курс γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида, в сравнении с подростками группы сравнения (47,2 ± 6,9% и 65,9 ± 7,40% подростков соответственно ($p < 0,05$). После курса лечения число подростков, предъявлявших жалобы на кардиалгии, было достоверно меньшим как в группе воздействия (96,2 ± 2,6% и 47,2 ± 6,9% подростков соответственно, $p < 0,001$), так и в группе стандартной терапии (97,6 ± 2,4% и 75,6 ± 6,7% подростков соответственно, $p < 0,01$). Следует отметить, что число подростков, предъявлявших жалобы на боль в области сердца колющего характера, было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе сравнения (34,0 ± 6,5% и 53,7 ± 7,8% подростков соответственно, $p < 0,05$). После курса лечения число подростков, предъявлявших жалобы на сильное и/или частое сердцебиение, было достоверно меньшим, в сравнении с исходными данными, как в группе воздействия (37,7 ± 6,7% и 9,4 ± 4,0% подростков соответственно, $p < 0,01$), так и в группе сравнения (41,5 ± 7,7% и 24,4 ± 6,7% подростков соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, число подростков группы воздействия, предъявлявших жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке,

после окончания терапии было достоверно меньшим (54,7 ± 6,8% подростков), чем при исходном обследовании (84,9 ± 4,9% больных, $p < 0,01$).

Динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса подростков с НРС группы воздействия и группы сравнения представлена в Таблице 5.2. После завершения курса комплексной терапии число подростков с высоким и средним уровнем тревожности было достоверно меньшим в группе воздействия (45,3 ± 6,8% подростков), чем в группе сравнения (31,7 ± 7,3% подростков, $p < 0,05$).

Число подростков с диссомниями в виде трудностей засыпания, раннего пробуждения, беспокойного сна было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе стандартной терапии (15,1 ± 4,9% и 26,8 ± 6,9% больных соответственно, $p < 0,05$). После завершения курса терапии конфликтность сохранялась у 47,2 ± 6,9% подростков группы воздействия, что было достоверно реже, чем в группе сравнения (68,3 ± 7,3% подростков, $p < 0,05$). Полученные результаты можно объяснить анксиолитическими свойствами обсуждаемого препарата: способностью устранять или ослаблять чувство беспокойства, страха, тревоги, внутреннего эмоционального напряжения и раздражительности [42]. Наряду с указанным, после курса терапии в группе воздействия число подростков, имевших средний и высокий уровень стрессового состояния, было достоверно меньшим в сравнении с исходными данными (39,6 ± 6,7% и 13,2 ± 4,7% подростков соответственно, $p < 0,05$), что подтверждают данные о стресспротективных свойствах γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида. На фоне приема препарата у достоверно большего числа подростков отмечена нормализация баланса ВНС в сравнении с исходными данными (92,5 ± 3,6% и 47,2 ± 6,9% детей соответственно, $p < 0,001$), что может быть объяснено вегетостабилизирующим действием гамма-амино-бета-фенилмаслянной кислоты гидрохлорида [25].

Таблица 5.2 – Показатели психоэмоционального и вегетативного статуса подростков с НРС группы воздействия и группы сравнения (частота встречаемости)

Показатель	До лечения (n=94)				Через 1 месяц от начала лечения (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)		Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Конфликтность	40	68,1±4,8	34	82,9±5,9	25	47,2±6,9$^{**\wedge}$	28	68,3±7,3^{0}
Диссомния	30	56,6±6,8	18	43,9±7,8	8	15,1±4,9$^{***\wedge}$	11	26,8±6,9^{0}
Уровень тревожности выше среднего	38	55,3±5,1	20	48,8±7,8	24	45,3±6,8$^{**\wedge}$	13	31,7±7,3^{0}
Уровень стрессового состояния выше среднего	21	39,6±6,7	13	31,7±7,3	7	13,2±4,7$^{**\wedge}$	11	26,8±6,9
Уровень астении выше среднего	37	69,8±6,3	14	34,1±7,4	21	39,6±6,7$^{**\wedge}$	10	24,4±6,7
Дисбаланс вегетативной регуляции	49	92,5±3,6	40	97,6±2,4	25	47,2±6,9$^{***\wedge\wedge}$	32	78,0±6,5^{0}

Примечания:
* - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия
** - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия
*** - различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия
0 - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения
^ - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия
^^ - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

Полученное комплексное лечение оказало положительный эффект на самочувствие и состояние детей обеих групп с большей степенью выраженности у подростков, получивших дополнительно γ-амино-β-фенилмасляной кислоту гидрохлорид. Так, анализ ответов детей по общему опроснику КЖ выявил достоверную положительную динамику самочувствия, активности и настроения у больных обеих групп через 1 месяц после окончания лечения, при этом более выраженную у подростков, курс лечения которых был дополнен γ-амино-β-фенилмасляной кислотой гидрохлоридом (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Динамика показателей самочувствия, активности настроения подростков с НРС группы воздействия и группы сравнения исходно и через 1 месяц после окончания 21-дневного курса лечения (частота встречаемости)

Самочувствие, активность, настроение	До лечения (n=94)				Через 1 месяца после окончания лечения (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)		Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
«Отлично»	6	11,3±4,4	8	19,5±6,2	34	64,2±6,6***	21	51,2±7,8^{00}
«Хорошо»	26	49,1±6,9	20	48,8±7,8	16	30,2±6,3*	12	29,3±7,1
«Удовлетворительно»	19	35,8±6,6	11	26,8±6,9	3	5,7±3,2***	7	17,1±5,9
«Неудовлетворительн»	2	3,8±2,6	2	4,9±3,4	0	0,0±0,0	1	2,4±2,4

Примечания:

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

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

^{00} - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения

Как свидетельствуют данные Таблицы 5.3, в обеих группах достоверно увеличилось в сравнении с исходными данными количество подростков, давших оценку «отлично» своему качеству жизни: 34 (64,2 ± 6,6%, p < 0,01) подростка, получивших γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, и 21 (51,2 ± 7,8%, p < 0,05) подросток без него. Вместе с тем в обеих группах достоверно уменьшилось количество подростков, отметивших своё качество жизни оценкой «удовлетворительно».

Через 1 месяц после 21-дневного курса лечения результаты оценки КЖ детей с НРС по специальному опроснику свидетельствовали о достоверно более высоких показателях в группе воздействия, чем в группе сравнения (Рисунок 5.1).

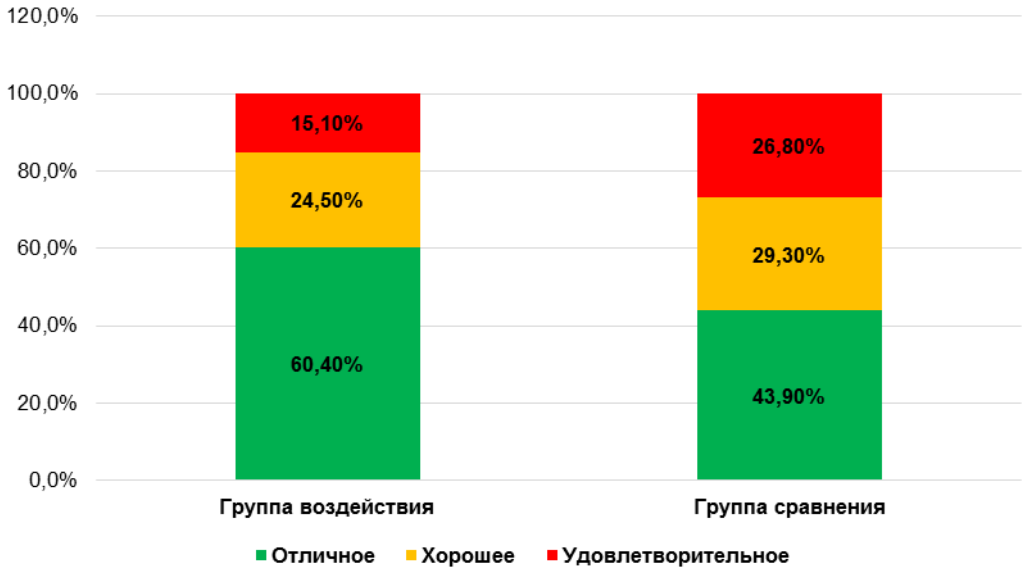


Рисунок 5.1 – Результаты субъективной оценки КЖ детей с НРС группы воздействия и группы сравнения через 1 месяц после окончания лечения

Как видно из Рисунка 5.1, у 84,9% детей с функциональными НРС, получивших γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, КЖ было «хорошее» и «отличное», что достоверно не отличалось от показателей подростков группы сравнения (73,2%, p > 0,05). Умеренное снижение КЖ («удовлетворительное») документировано у 15,1% подростков, принимавших γ-

амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид в дополнении к комплексному лечению, и 26,8% подростков группы сравнения (p > 0,01).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что показатели комплексной оценки КЖ через 1 месяц после 21-дневного курса лечения были достоверно выше (p < 0,05) у подростков, комплекс лечения которых был дополнен γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлоридом, что отражено на Рисунке 5.2. Так, отсутствие снижения КЖ имели 47,2% подростков группы воздействия, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (22,0%, p < 0,01).

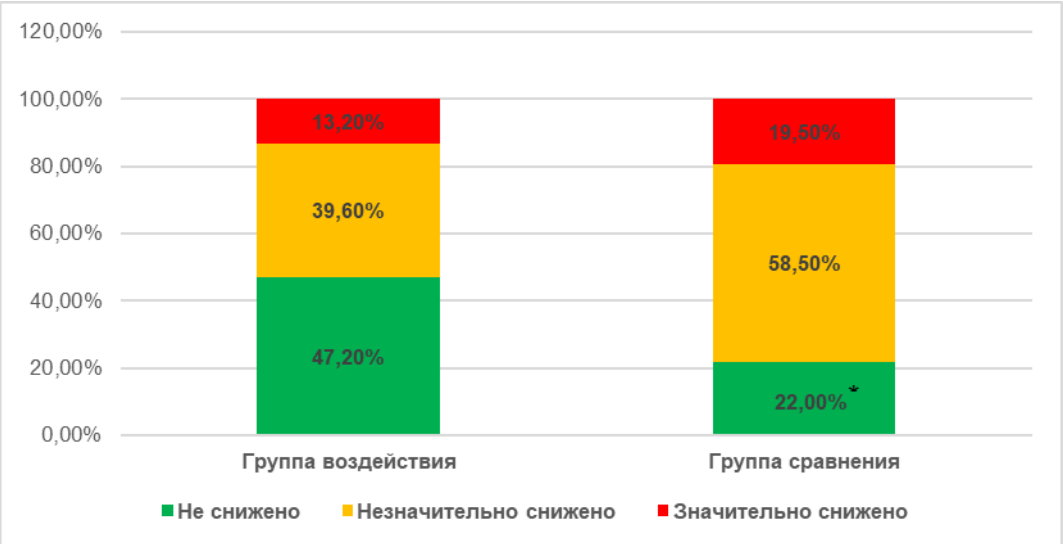


Рисунок 5.2 – Результаты комплексной оценки КЖ подростков с функциональными НРС группы воздействия и группы сравнения через 1 месяц после окончания лечения

Таким образом, улучшение показателей КЖ было обусловлено улучшением самочувствия в виде исчезновения или уменьшения жалоб, степени выраженности симптомов НРС у 34 (64,2 ± 6,6%) подростков, получивших γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, и 17 (41,5 ± 7,7%) подростков, которым было проведено комплексное лечение (p < 0,05); нормализацией баланса вегетативной нервной системы (77,4 ± 5,7% и 48,8 ± 7,8% подростков соответственно, p<0,05); улучшением психоэмоционального состояния в виде

снижения уровня тревожности и нормализации сна (73,6 ± 6,1% и 46,3 ± 7,8% подростков соответственно). Полученные результаты подтверждают вегетостабилизирующий и умеренный транквилизирующий эффект γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида.

Проводимое комплексное лечение оказало положительный эффект на показатели КЖ подростков с функциональными НРС обеих групп с большей степенью выраженности у подростков, получивших γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид. В ходе проведеного исследования γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид подтвердила свое вегетостабилизирующее действие (нормализация баланса вегетативной нервной системы у 77,4 ± 5,7% подростков) и умеренный транквилизирующий эффект (снижение уровня тревожности, депрессии, стрессового состояния) у 73,6 ± 6,1% подростков. Вышеуказанное обосновывает целесообразность включения γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплекс лечебно-реабилитационнных мероприятий у подростков с функциональными нарушениями ССС.

5.2. Эффективность использования γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы через 3 месяца от начала лечения

В связи с сохранением жалоб, изменений психоэмоционального и вегетативного статуса у 13,2% подростков курс γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида был продлен еще в течение 21 дня с последующим повторным осмотром и оценкой результатов (3 месяца от начала лечения).

Динамика самочувствия подростков с функциональными НРС группы воздействия и группы сравнения в течение 3-х месяцев после выписки из стационара представлена в Таблице 5.4

Таблица 5.4 – Динамика жалоб подростков с НРС группы воздействия и группы сравнения (частота встречаемости) через 3 месяца после выписки из стационара

Жалобы	Через 1 месяц от начала лечения (n=94)				Через 3 месяца от начала лечения (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)		Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Головная боль	42	79,2±5,6*	35	85,4±5,5^{0}	7	13,2±4,7	15	36,6±7,5*
Головокружение	25	47,2±6,9$^{*\wedge}$	27	65,9±7,4^{0}	5	9,4±4,0	13	31,7±7,3*
Боль в области сердца:	25	47,2±6,9**	31	75,6±6,7$^{00\wedge\wedge}$	3	5,7±3,2	15	36,6±7,5**
- колющего характера;	18	34,0±6,5*	22	53,7±7,8$^{0\wedge}$	2	3,8±2,6	8	19,5±6,2*
- давящего характера.	7	13,2±4,7*	9	22,0±6,5^{0}	1	1,9±1,9	7	17,1±5,9*
Сильное и/или частое сердцебиение	5	9,4±4,0**	10	24,4±6,7$^{0\wedge}$	0	0,0±0,0	3	7,3±4,1***
Неритмичность работы сердца	2	3,8±2,6	3	7,3±4,1	0	0,0±0,0	1	2,4±2,4
Повышенная утомляемость при физической нагрузке	29	54,7±6,8**	32	78,0±6,5$^{0\wedge}$	9	17,0±5,2	18	43,9±7,8***

Примечания:

^{0} - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения

^{00} - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения

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

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

* - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия

** - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия

*** - различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия.

Как свидетельствуют данные Таблицы 5.4, проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на самочувствие подростков с НРС, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид. После курса терапии число подростков, предъявлявших жалобы на головную боль, статистически значимо реже ($p < 0,05$) имела место в группе воздействия (13,2 ± 4,7%) чем в группе сравнения (36,6 ± 7,5% подростков соответственно). Уменьшение интенсивности головокружения чаще зарегистрировано у подростков, получивших дополнительно курс γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, чем в группе сравнения (9,4 ± 4,0% и 31,7±7,3% подростков соответственно ($p < 0,05$). После курса лечения число подростков, предъявлявших жалобы на кардиалгии, было достоверно меньшим как в группе воздействия (47,2 ± 6,9% и 5,7 ± 3,2% подростков соответственно), так и в группе сравнения (75,6 ± 6,7% и 36,6 ± 7,5% подростков соответственно, $p < 0,01$). Следует отметить, что число подростков, предъявлявших жалобы на боль в области сердца колющего характера, было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе сравнения (3,8 ± 2,6% и 19,5 ± 6,2% подростков соответственно, $p < 0,05$). После курса лечения число подростков, предъявлявших жалобы на сильное и/или частое сердцебиение, было достоверно меньшим, в сравнении с исходными данными, как в группе воздействия (9,4 ± 4,0% и 0,0 ± 0,0% подростков соответственно, $p < 0,001$), так и в группе сравнения (24,4 ± 6,7% и 7,3 ± 4,1% подростков соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, число подростков группы воздействия, предъявлявших жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке, после окончания терапии было достоверно меньшим (17,0 ± 5,2% подростков), чем при исходном обследовании (84,9 ± 4,9% подростков, $p < 0,01$). Динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса детей группы воздействия и группы сравнения представлена в Таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса подростков с функциональными НРС группы воздействия и группы сравнения (через 3 месяца от начала лечения)

Показатель	Через 1 месяц от начала лечения (1 курс) (n=94)				Через 3 месяца от начала лечения (2 курс) (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)		Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Конфликтность	25	47,2±6,9	28	68,3±7,3^{0}	7	13,2±4,7**	20	48,8±7,8$^{0\wedge\wedge}$
Диссомния	8	15,1±4,9	11	26,8±6,9^{0}	1	1,9±1,9*	4	9,8±4,6$^{0\wedge}$
Уровень тревожности выше среднего	24	45,3±6,8	13	31,7±7,3^{0}	5	9,4±4,0**	8	19,5±6,2^{0}
Уровень стрессового состояния выше среднего	7	13,2±4,7	11	26,8±6,9	1	1,9±1,9*	4	9,8±4,6$^{0\wedge}$
Уровень астении выше среднего	21	39,6±6,7	10	24,4±6,7	3	5,7±3,2***	4	9,8±4,6^{0}
Дисбаланс вегетативной регуляции	25	47,2±6,9	32	78,0±6,5^{0}	7	13,2±4,7***	18	43,9±7,8$^{00\wedge\wedge}$

Примечания:

* - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия

** - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия

*** - различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия

^{0} - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе сравнения

^{00} - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе сравнения

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

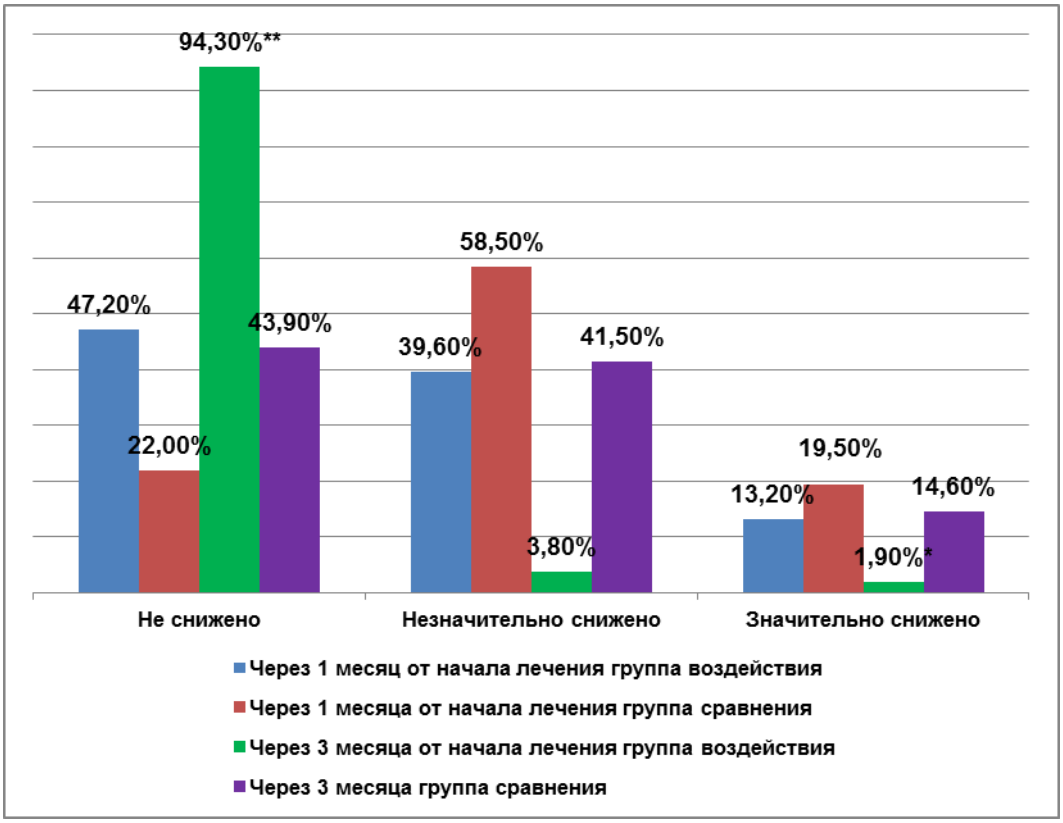
^^ - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия.

^^^ - различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия

Как свидетельствуют данные Таблицы 5.5, проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на психоэмоциональный и вегетативный статус подростков с НРС, однако степень его была более высокой в группе больных, продолжавших получать дополнительно γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид. Конфликтность статистически значимо уменьшилась в группе воздействия (47,2 ± 6,9% и 13,2 ± 4,7% подростков соответственно, $p < 0,01$), чем в группе сравнения (68,3 ± 7,3% и 48,8 ± 7,8 % подростков соответственно, $p < 0,05$). Число подростков с диссомниями в виде трудностей засыпания, раннего пробуждения, беспокойного сна было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе сравнения (1,9 ± 1,9 % и 9,8 ± 4,6 % подростков соответственно, $p < 0,05$). Число подростков с проявлениями стрессового состояния на фоне проводимой терапии достоверно уменьшилось в группе воздействия (13,2 ± 4,7 % и 1,9 ± 1,9% подростков соответственно, $p < 0,05$), чем в группе сравнения (26,8 ± 6,9% и 9,8 ± 4,6% подростков соответственно). На фоне приема препарата у достоверно большего числа подростков отмечена нормализация баланса вегетативной нервной системы в сравнении с исходными данными (47,2 ± 6,9% и 13,2 ± 4,7% подростков соответственно, $p < 0,001$).

Полученное комплексное лечение оказало положительный эффект на самочувствие и состояние детей обеих групп с большей степенью выраженности у подростков, получивших дополнительно гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид.

Результаты комплексной оценки КЖ подростков с функциональными НРС группы воздействия и группы сравнения через 3 месяца после окончания лечения представлены на Рисунке 5.3.



Примечания
* - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия
** - различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем через 3 месяца после лечения в группе воздействия

Рисунок 5.3 – Результаты комплексной оценки КЖ подростков с НРС группы воздействия и группы сравнения через 3 месяца после окончания лечения

Результаты исследования свидетельствовали о том, что показатели комплексной оценки КЖ через 3 месяца от начала лечения были достоверно выше ($p < 0,001$) у подростков, комплекс лечения которых был дополнен γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлоридом (2 курса). Так, отсутствие снижения КЖ имели 94,3% подростков с НРС, получивших в дополнении к комплексному лечению γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (43,9%, $p < 0,001$). Значительное снижение КЖ статистически значимо чаще ($p < 0,05$) имело место в группе сравнения (14,6 ± 5,5 %), чем в группе воздействия (1,9 ± 1,9 %).

Таким образом, после 2-х курсов терапии число детей, предъявлявших жалобы на головную боль, статистически значимо реже ($p < 0,05$) имела место в группе воздействия (13,2 ± 4,7%), чем в группе сравнения (36,6 ± 7,5% подростков соответственно). После курса лечения число подростков, предъявлявших жалобы на кардиалгии, было достоверно меньшим как в группе воздействия (47,2 ± 6,9% и 5,7 ± 3,2% подростков соответственно), так и в группе сравнения (75,6 ± 6,7% и 36,6 ± 7,5% подростков соответственно, $p < 0,01$). Следует отметить, что число подростков, предъявлявших жалобы на боль в области сердца колющего характера, было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе сравнения (3,8 ± 2,6% и 19,5 ± 6,2% подростков соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, число подростков группы воздействия, предъявлявших жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке, после окончания терапии было достоверно меньшим (17,0 ± 5,2% подростков), чем при исходном обследовании (84,9 ± 4,9% подростков, $p < 0,01$).

На фоне приема препарата у достоверно большего числа подростков отмечена нормализация баланса вегетативной нервной системы в сравнении с исходными данными (47,2 ± 6,9% и 13,2 ± 4,7% подростков соответственно, $p < 0,001$).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что показатели комплексной оценки КЖ через 3 месяца от начала лечения были достоверно выше ($p < 0,001$) у подростков, комплекс лечения которых был дополнен γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (2 курса). Так, отсутствие снижения КЖ имели 94,3% детей с НРС, получивших в дополнении к комплексному лечению γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (43,9%, $p < 0,001$).

5.3. Качество жизни подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы при включении γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении 2-летнего амбулаторного наблюдения

В ходе проспективного 2-летнего наблюдения проводили оценку динамики КЖ подростков с функциональными НРС с включением γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий.

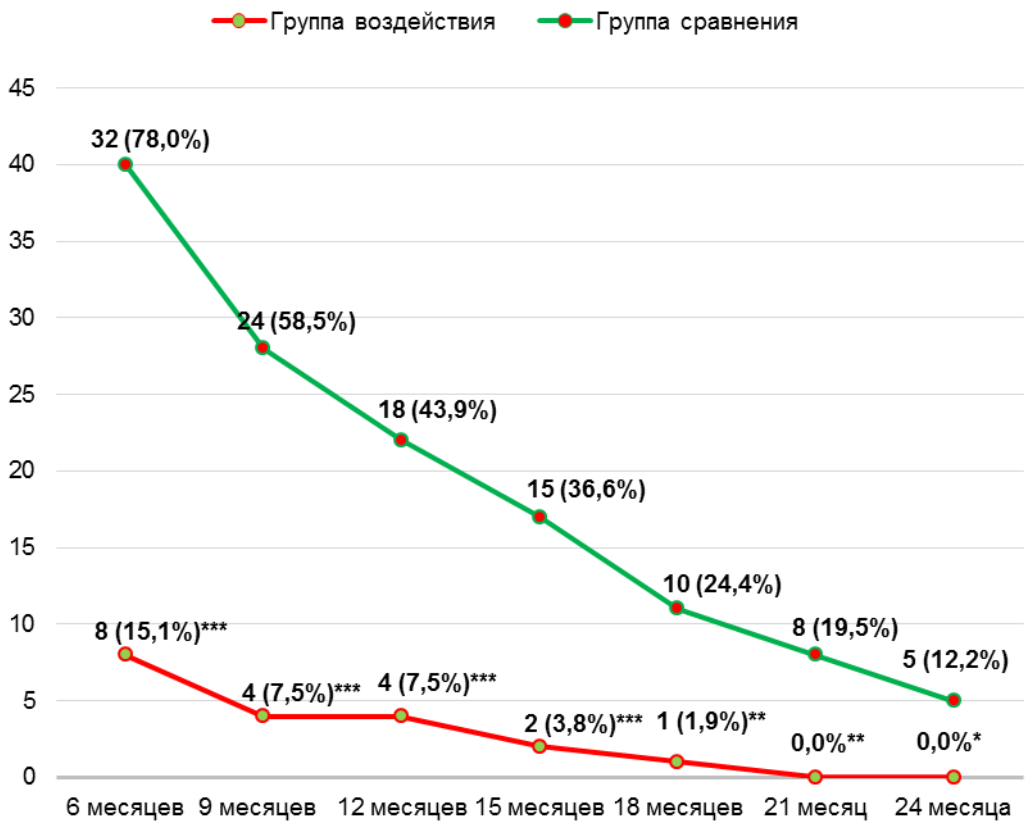
На протяжении 2-летнего наблюдения оценивали динамику наиболее часто предъявляемых жалоб, которая представлена на Рисунке 5.4.

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

Рисунок 5.4 – Динамика наиболее часто предъявляемых жалоб у подростков с функциональными НРС

В ходе проспективного 2-летнего наблюдения выявлены следующие изменения: подростки из группы сравнения достоверно чаще, чем больные группы воздействия, предъявляли жалобы на боль в области сердца (36,6 ± 7,5% и 5,7±3,2% подростков соответственно, $p < 0,01$). В конце 2-летнего наблюдения жалобы на боль в области сердца не наблюдались у подростков основной группы.

Динамика психоэмоционального статуса у подростков с НРС в течение 2-летнего наблюдения представлена на Рисунке 5.5

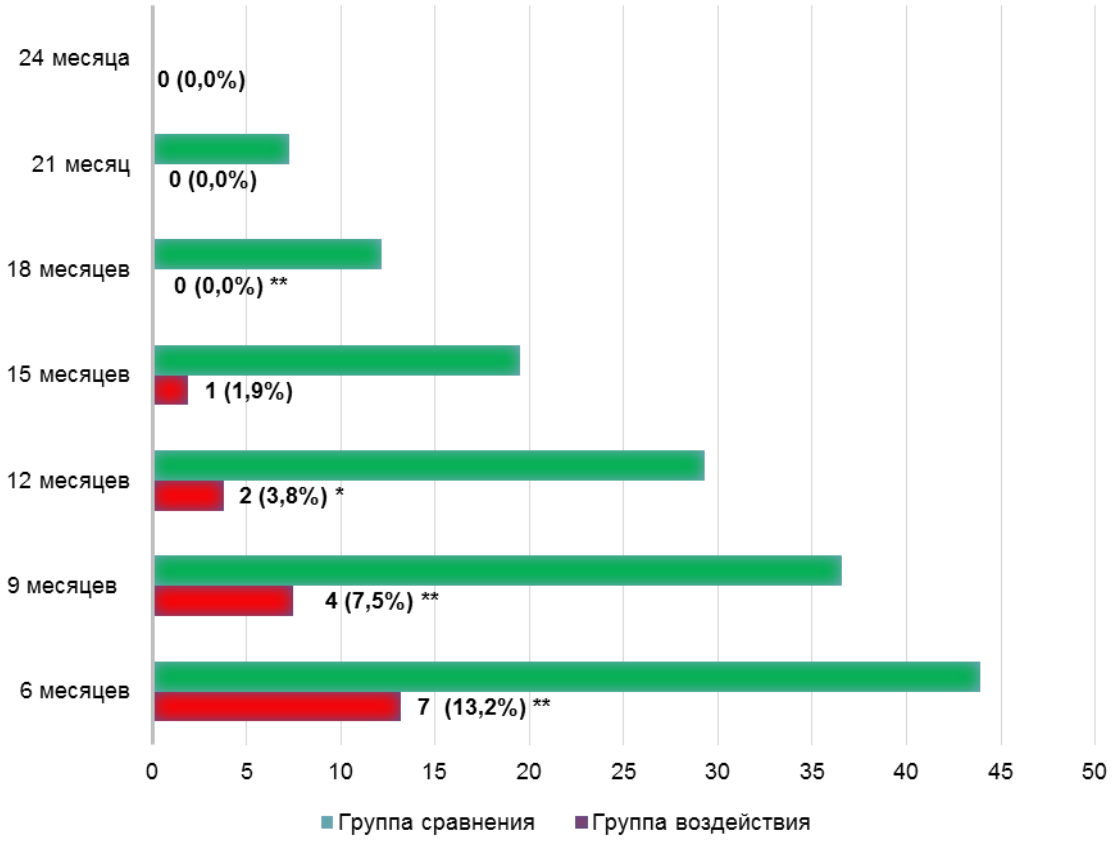


Примечания
1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем в группе сравнения
2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем в группе сравнения
3 – *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем в группе сравнения

Рисунок 5.5 – Динамика психоэмоционального статуса у подростков с функциональными НРС в течение 2-летнего наблюдения

Динамика психоэмоционального статуса у подростков с функциональными НРС в течение 2-летнего наблюдения, представленная на Рисунке 5.5, 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 γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид и у 27 (65,9 ± 7,4%) подростков группы сравнения ($p < 0,001$).

Динамика дисбаланса вегетативной регуляции у подростков с функциональными НРС с 6-го по 24-й месяц амбулаторного наблюдения представлена на Рисунке 5.6.

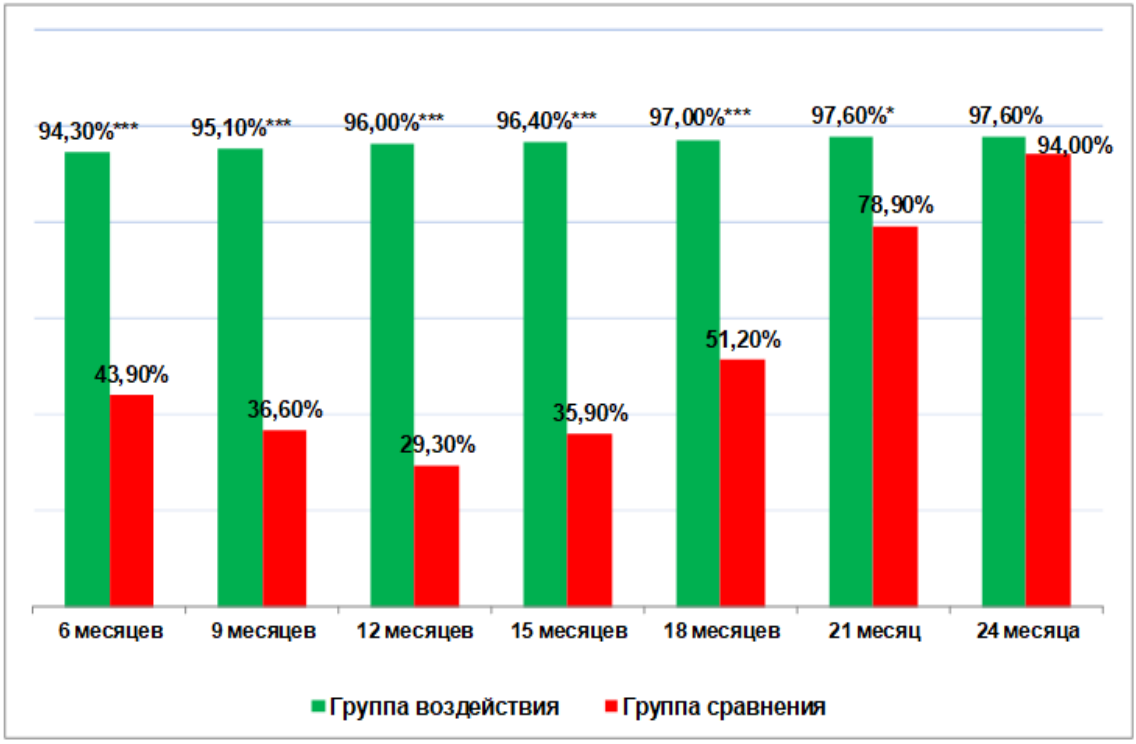


Примечания
1 – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем в группе сравнения
2 – ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем в группе сравнения

Рисунок 5.6 – Динамика дисбаланса вегетативной регуляции у подростков с функциональными НРС с 6-го по 24-й месяц амбулаторного наблюдения

Как следует из Рисунка 5.6, на протяжении указанного времени дисбаланс вегетативной регуляции у подростков группы воздействия регистрировался достоверно реже ($p < 0,01$), чем в группе сравнения. К концу указанного периода отсутствие патологических изменений вегетативной регуляции констатировано у всех подростков основной группы.

Динамика КЖ у подростков с НРС в течение 2-летнего проспективного наблюдения представлена на Рисунке 5.7.



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

Рисунок 5.7 – Динамика КЖ у подростков с функциональными НРС в течение 2-летнего наблюдения

Как следует из Рисунка 5.7, улучшение КЖ статистически значимо чаще ($p < 0,001$) и быстрее (9 месяцев) наблюдалось у всех подростков группы воздействия, чем в группе сравнения – 20 (36,6 ± 7,5%) подростков. К концу указанного периода удовлетворительное КЖ констатировано практически у всех подростков основной группы.

Таким образом, в ходе проспективного 2-летнего наблюдения выявлены следующие изменения: подростки из группы сравнения достоверно чаще, чем больные группы воздействия предъявляли жалобы на боль в области сердца (36,6 ± 7,5% и 5,7±3,2% подростков соответственно, $p < 0,01$). В конце 2-летнего проспективного наблюдения жалобы на боль в области сердца не наблюдались у подростков основной группы. Динамика психоэмоционального статуса у подростков с НРС в течение 2-летнего наблюдения, свидетельствует о более благоприятных показателях в группе группы воздействия, чем в группе сравнения. К концу указанного периода отсутствие патологических изменений психоэмоционального статуса констатировано у всех подростков, получавших в комплексе реабилитационных мероприятий γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид и у 27 (65,9 ± 7,4%) подростков группы сравнения ($p < 0,001$). Улучшение КЖ статистически значимо чаще ($p < 0,001$) и быстрее (9 месяцев) наблюдалось у всех подростков группы воздействия, чем в группе сравнения – 20 (36,6 ± 7,5%) подростков. К концу указанного периода удовлетворительное КЖ констатировано практически у всех подростков основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний подростков [20; 141]. По данным эпидемиологических исследований, до 80% детей страдают вегето-сосудистой дисфункцией (ВСД) [84; 114]. До настоящего времени роль психовегетативных соотношений в формировании функциональных кардиальных нарушений у подростков является малоизученной, а потому актуальной проблемой педиатрии и детской кардиологии [13; 17; 114]. Клиническая симптоматика данной патологии отличается полиморфизмом, часто маскируется под другие заболевания, поэтому выявление новых клинико-функциональных особенностей функциональных кардиоваскулярных нарушений у подростков с различным вегетативным и психоэмоциональным статусом представляет научный интерес и имеет практическую значимость [76; 98; 107; 152].

Согласно современным представлениям, дисфункция сегментарных и надсегментарных центров вегетативной нервной регуляции лежит в основе развития патологии висцеральных систем, в том числе, сердечно-сосудистой [115; 135; 156]. Известна роль симпатического и парасимпатического отделов в модуляции сердечного ритма [21; 78]. В то же время, имеется недостаток сведений о значении ГАМК-ергических структур надсегментарного уровня вегетативной регуляции в развитии функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы [110]. Следует отметить, что в Донбассе ситуация усугубляется социальным стрессом, отягощенным продолжающимся локальным военным конфликтом. В связи с этим целесообразно оценить эффективность применения ноотропов в лечении нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы подростков.

Цель исследования: улучшение качества жизни подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий на основании

изучения характера психовегетативных изменений и включения γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплексную терапию на различных этапах лечения и реабилитации.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить частоту регистрации функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у подростков Донецкого медицинского общеобразовательного лицея-предуниверсария.

2. Установить характер психовегетативных изменений у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

3. Определить баланс стресс-активирующих и стресс-лимитирующих звеньев стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

4. Провести оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни у подростков с функциональными нарушениями сердечно - сосудистой системы.

5. Разработать, внедрить и оценить эффективность комплексной программы лечебно-реабилитационной коррекции психовегетативных изменений у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

В работе применяли следующие методы исследования: анкетирование, клинические (жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, объективные данные), психофизиологические (тест дифференцированной самооценки функционального состояния, детский опросник неврозов В.В. Седнева, цветовой тест Люшера, исходный вегетативный тонус организма оценивали по клиническим таблицам А.М. Вейна, модифицированным для детского возраста Н.А. Белоконь и М.Б. Кубергером, качество жизни по собственной методике, оценка ситуативной и личностной тревожности с помощью теста Спилбергера-Ханина и экспресс-диагностика невроза К. Хекка и Х. Хесса); лабораторные (биохимические показатели: креатинин, мочевина, 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; ренин плазмы крови, КТРФ, КРГ, гистамин, серотонин, ФНО, интерлейкин 1 β, интерлейкин 6, β-эндорфин, серотонин, интелейкин 4 в сыворотке крови; инструментальные (СМАД и Холтер ЭКГ со статистическим и спектральным анализом ВРС, допплерЭхоКГ, тредмил-тест, ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников, брахицефальных сосудов); статистические (методы вариационной и альтернативной статистики).

Первый этап работы включал углубленный клинический осмотр, изучение анамнеза, оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, КЖ. Обследованы 269 подростков (157 девочек и 112 мальчика) в возрасте от 14 до 16 лет – учащиеся Донецкого медицинского общеобразовательного лицея-предуниверсария. Функциональные нарушения ССС диагностированы у 94 подростков (49 девочек и 45 мальчиков) и были представлены наджелудочковой экстрасистолией в непатологическом количестве (5 чел., 38,3%), синусовой тахикардией (20 чел., 21,3%), синусовой брадикардией (18 чел., 19,1%), синусовой аритмией (15 чел., 16,0%), миграцией водителя ритма по предсердиям (6 чел., 5,3%). Данные подростки составили основную группу. В контрольную группу вошли 37 здоровых сверстников (19 девочек и 18 мальчиков).

Оценка состояния стресс-активирующей (уровень кортизола, кортикотропного рилизинг-фактора (КТРФ), гистамина, ФНО, IL 1β, IL 6 в сыворотке крови) и стресс-лимитирующей части (уровень β-эндорфина, серотонина, IL 4 в сыворотке крови) стресс-системы проведена у 87 пациентов (48 девочек и 39 мальчиков) с функциональными нарушениями ССС.

На втором этапе исследования методом случайного отбора подростки с функциональными нарушениями ССС были разделены на две однородные

группы. Группу сравнения составил 41 подросток (20 девочек и 21 мальчик); группу воздействия – 53 подростка (29 девочек и 24 мальчика), комплекс лечения которых был дополнен γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлоридом. Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий включал: лечебно-охранительный режим с достаточной продолжительностью ночного сна и обязательным дневным отдыхом; обогащение рациона питания продуктами, богатыми калием, кальцием и магнием; групповой психотренинг по методике Н.В. Нагорной с ежедневными сеансами в течение 2 недель; массаж головы и воротниковой зоны ежедневно в течение 10 дней или точечный самомассаж в домашних условиях; контрастный душ с последующим растиранием махровым полотенцем. Курс лечения в обеих группах составил 21 день.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 14 до 16 лет; наличие функциональных нарушений ССС; отсутствие органической патологии ССС и ЦНС; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии эффективности включали динамику жалоб, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, качества жизни исходно и после окончания 21-дневного курса лечения.

Переносимость препарата оценивал врач по следующей шкале: «хорошая», «удовлетворительная», «неудовлетворительная»; безопасность лечения – путем регистрации нежелательных явлений ежедневно в течение курсового лечения γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлоридом. Оценку удовлетворенности результатами лечения дети и/или их родители давали, используя интегральную шкалу IMPSS.

Третий этап работы включал в себя проспективное 2-летнее наблюдение с контрольными осмотрами каждые 3 месяца с оценкой показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, КЖ.

Оценку психоэмоционального и вегетативного статуса проводили комплексно с использованием теста Спилбергера-Ханина для оценки ситуативной

и личностной тревожности, методики экспресс-диагностики невроза К. Хекка и Х. Хесса, опросника для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна.

Для оценки КЖ был использован специальный опросник «Качество жизни детей с аритмиями» (патент на изобретение UA №12262 от 16.01.06), ответы на который отражали субъективную оценку КЖ пациентами.

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

Относительный показатель качества жизни детей с НРС (патент на изобретение UA №15818 от 17.07.06) определяли по следующей формуле:

$$КЖ,\% = 100\ (1 – КЖ/КЖmax)$$

где КЖ,% – относительный показатель КЖ ребенка с аритмией;

КЖ – абсолютный показатель КЖ ребенка с аритмией в баллах,

КЖmax – 192 балла – абсолютное значение максимального показателя КЖ.

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

Оценка состояния стресс-активирующей и стресс-лимитирующей части стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы проведена методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Функциональное состояние ССС оценивали по данным стандартной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, 24-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру («Кардиотехника 4000 АД-3» («Инкарт», Санкт-Петербург)) с оценкой ВРС.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных программных пакетов для статистического анализа MedStat, MedCalc v.15.1. Для

проверки распределения данных на нормальность использовали критерий $\chi 2$ и тест Шапиро-Уилка. В случаях, когда анализируемые признаки подчинялись закону нормального распределения, использовали параметрические критерии. В случаях отличного от нормального закона распределения – непараметрические критерии. При составлении прогностической модели применяли стандартный метод бинарной логистической регрессии. Уровень значимости факторов определяли с использованием статистики Вальда. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05 ($p = 0,05$).

Достоверных различий при исходном обследовании подростков группы воздействия и группы сравнения не было. Ведущими являлись церебральные жалобы различной степени выраженности (у 92,6 ± 2,7% подростков). Так, головная боль беспокоила 50 (94,3 ± 3,2%) больных с НРС. Ведущей кардиальной жалобой была боль в сердце (96,8 ± 1,8% подростков). У 62 (66,0 ± 4,9%) пациентов с аритмиями отмечены кардиалгии колющего характера. Ощущения сильного и/или частого сердцебиения и неритмичности работы сердца беспокоили 20 (37,7 ± 6,7%) подростков группы воздействия и 17 (41,5 ± 7,7%) пациентов группы сравнения. Повышенная утомляемость при физической нагрузке отмечалась у 45 (84,9 ± 4,9 %) пациентов группы воздействия и 38 (92,7 ± 4,1%) подростков группы сравнения. Раздражительность, обидчивость с одинаковой частотой отмечалась в обеих группах (75,5 ± 5,9 % и 85,4 ± 5,5 % подростков соответственно). Клинические проявления астении отмечены у 54 (57,4 ± 5,1 %) подростков с НРС. Артериальную гипотензию констатировали у 19 (20,2 ± 4,1%) подростков.

Продолжительность функциональных НРС у 52 (55,3 ± 5,1%) подростков составила от 1 месяца до 6 месяцев, у 22 (23,4 ± 4,4 %) подростков – от 6 месяцев до 1 года, у 14 (14,9 ± 3,7 %) подростков от – 1 года до 2 лет. У 5 (5,3 ± 2,3 %) подростков функциональное нарушение сердечно-сосудистой системы отмечалось в течение 2-4 лет. За медицинской помощью подростки не обращались, лечения не получали.

Симпатикотония статистически значимо чаще ($p < 0,001$) наблюдалась в основной группе – 30 (63,8 ± 5,0%) подростков в сравнении с контрольной группой – 7 (18,9 ± 6,4%) подростков. Ваготония статистически значимо чаще имела место у подростков основной группы в сравнении с контрольной группой (25,5 ± 4,5 % и 13,5±5,6 % подростков, соответственно, $p < 0,05$).

При оценке показателей психоэмоционального статуса у подростков основной группы статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявлены различные изменения: конфликтность (68,1 ± 4,8% и 48,6 ± 8,2% детей, соответственно, $p < 0,05$), повышенная тревожность средней (от 12 до 15 баллов) и высокой (от 16 до 20 баллов) степени выраженности (55,3 ± 5,1% и 32,4 ± 7,7% подростков, соответственно, $p < 0,05$), диссомния (51,1 ± 5,2% и 32,4 ± 7,7% подростков, соответственно, $p < 0,05$), астения (54,3 ± 5,1% и 27,0 ± 7,3% подростков, соответственно, $p < 0,01$).

По методике Спилбергера-Ханина высокая ситуативная тревожность выявлена у 90 подростков, что составляет 37,7 ± 3,1 % от числа тестируемых. Средняя ситуативная тревожность была выявлена у 116 подростков – 48,5 ± 3,2% от числа тестируемых. Низкая ситуативная тревожность была выявлена у 33 подростков – 13,8 ± 2,2% от числа тестируемых. Высокая личностная тревожность была выявлена у 78 подростков, что составляет 32,6 ± 3,0 % от общего числа тестируемых. Средняя личностная тревожность была выявлена у 130 подростков – 54,4 ± 3,2 % от числа тестируемых. Низкая личностная тревожность была выявлена у 31 подростка – 13,0 ± 2,2 % от числа тестируемых.

У 22,6 ± 2,7 обучающихся с помощью методики К. Хекка и Х. Хесса была выявлена высокая вероятность невротизации. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между показателем нервно-психической дезадаптации и ситуативной ($r = 0,82$) тревожностью, показателем нервно-психической дезадаптации и личностной ($r = 0,71$) тревожностью.

При проведении тредмил-теста выявлены изменения, указывающие на снижение адаптационных возможностей организма. Так, в группе подростков с

функциональными изменениями ССС преобладала гипотоническая реакция на физическую нагрузку, регистрируясь у 20 (55,6 ± 8,3%, p < 0,05) обследуемых. У 9 (25,0 ± 7,2%, p < 0,05) подростков основной группы отмечалась нормотоническая реакция, 4 (11,1 ± 5,2%, p < 0,05) подростка имели дистонический тип реакции на ФН. У здоровых подростков преобладала нормотоническая реакция, встречаясь у 28 (77,8 ± 6,9%) подростков. Гипотоническая реакция в контрольной группе зафиксирована у 7 (19,4 ± 6,6%) подростков, дистоническая не регистрировалась. Нормальное восстановление АД до исходных значений отмечалось в обеих группах. Замедленное восстановление ЧСС наблюдалось у 8 (22,2 ± 6,9%, p < 0,05) подростков с функциональными изменениями ССС.

При оценке КЖ подростков с функциональными изменениями ССС установлено, что у 20 (21,3 ± 4,2%) подростков показатель КЖ находился в пределах 70-88% (удовлетворительное КЖ), у 41 (43,6 ± 5,1%) подростка показатель КЖ составил 31-66% (умеренно сниженное КЖ) и у 33 (35,1 ± 4,9%) подростков показатель КЖ находился в пределах 25-30% (значительно сниженное КЖ). Ведущими причинами снижения КЖ явились церебральные, кардиальные жалобы, патологические изменения психоэмоционального статуса, диссомния, вегетативная дисфункция.

Средний уровень гистамина (мг/л) составлял: 1170 [1085-1290], что достоверно превышало нормальные показатели. При этом у 23,0 ± 4,5% подростков гистамин находился в пределах нормы. Превышение до 1,2-1,4 норм отмечалось у 56,3 ± 5,3% подростков; превышение до 1,5-1,8 норм – у 20,7 ± 4,3% подростков. Средний уровень кортизола (нмоль/л) составлял: 541 [281;740]. У 90,8 ± 3,1% подростков уровень кортизола находился в пределах нормы, превышение до 1,2-1,3 норм выявлено у 4,6 ± 2,2% подростков, превышение до 1,4-1,6 норм – у 4,6 ± 2,2% подростков.

Средние показатели КТРФ (МЕ/мл) составили 18,7 [16,0;22,0], что достоверно не отличалось от показателей нормы у подавляющего большинства подростков (98,9 ± 1,2%).

Средний уровень серотонина (мг/мл), как мощного эндогенного антистрессового и нейропротекторного фактора, составлял 999,0 [965; 1200], что хотя и имело тенденцию к превышению, но было в пределах нормы у 99,4 ± 0,6% подростков. Средние значения β-эндорфина (пмоль/л) составили 2,9 [2,2-3,2], что имело тенденцию к снижению относительно группы нормы. Уровень β-эндорфина находился в пределах нормы у 64,4 ± 5,1% подростков, снижение до 0,7-0,8 норм регистрировалось у 25,3 ± 4,7% подростков.

Умеренное снижение уровня β-эндорфина с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции, возможно, является вариантом нормального течения стрессового ответа, когда необходима стимуляция стресс-активирующего звена стресс-системы для адекватного физиологического ответа. Выявлено превышение показателя средних значений IL 4 (до 10,0 норм), повышение CD 25 с активацией Т-лимфоцитов у 25,3% подростков.

Результаты проведенных нами исследований послужили патогенетическим обоснованием для разработки лечебно-реабилитационных мероприятий с включением γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида. Препарат назначали по 250 мг 3р/день. Курс лечения составил 21 день. При сохранении клинической симптоматики курс продлевали до 42 дней.

Проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на самочувствие пациентов с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид. После курса терапии число подростков, предъявлявших жалобы на головную боль, было достоверно меньшим как в группе воздействия (94,3 ± 3,2% и 79,2 ± 5,6% пациентов соответственно, $p < 0,05$), так и в группе сравнения (97,6 ± 2,4% и 85,4 ± 5,5% подростков соответственно, $p < 0,05$). Обращало внимание, что в группе воздействия было достоверно меньшим число подростков, предъявлявших жалобы на боль в области сердца колющего характера (34,0 ± 6,5% и 53,7 ± 7,8% пациентов соответственно, $p < 0,05$). После курса лечения число подростков,

предъявлявших жалобы на сильное и/или частое сердцебиение, было достоверно меньшим в сравнении с исходными данными, как в группе воздействия (37,7 ± 6,7% и 9,4 ± 4,0% пациентов соответственно, $p < 0,01$), так и в группе сравнения (41,5 ± 7,7% и 24,4 ± 6,7% больных соответственно, $p < 0,05$).

Число подростков с диссомнией было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе сравнения (15,1 ± 4,9% и 26,8 ± 6,9% больных соответственно, $p < 0,05$). После завершения курса терапии конфликтность сохранялась у 47,2 ± 6,9% подростков группы воздействия, что было статистически значимо реже, чем в группе сравнения (68,3 ± 7,3% пациентов, $p < 0,05$). На фоне приема препарата у достоверно большего числа пациентов отмечена нормализация баланса ВНС в сравнении с исходными данными (92,5 ± 3,6% и 47,2 ± 6,9% подростков соответственно, $p < 0,001$).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что показатели комплексной оценки КЖ через 1 месяц после 21-дневного курса лечения были достоверно выше ($p < 0,05$) у подростков, комплекс лечения которых был дополнен γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлоридом. Так, отсутствие снижения КЖ имели 47,2% подростков с НРС, получивших в дополнении к комплексному лечению γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (22,0%, $p < 0,01$).

В связи с сохранением жалоб, изменений психоэмоционального и вегетативного статуса у 13,2% подростков курс γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида был продлен еще в течение 21 дня с последующим повторным осмотром и оценкой результатов (3 месяца от начала лечения).

Через 3 месяца от начала лечения головная боль статистически значимо реже ($p < 0,05$) имела место в группе воздействия (13,2 ± 4,7%), чем в группе сравнения (36,6 ± 7,5%). Число подростков, предъявлявших жалобы на кардиалгии, было достоверно меньшим как в группе воздействия (47,2 ± 6,9% и 5,7 ± 3,2% подростков соответственно), так и в группе сравнения (75,6 ± 6,7% и 36,6 ± 7,5% подростков соответственно, $p < 0,01$). Число подростков,

предъявлявших жалобы на сильное и/или частое сердцебиение, было достоверно меньшим, в сравнении с исходными данными, как в группе воздействия (9,4 ± 4,0% и 0,0 ± 0,0% подростков соответственно, $p < 0,001$), так и в группе сравнения (24,4 ± 6,7% и 7,3 ± 4,1% подростков соответственно, $p<0,05$). Кроме того, число подростков группы воздействия предъявлявших жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке, после окончания терапии было достоверно меньшим (17,0 ± 5,2%), чем при исходном обследовании (84,9 ± 4,9%, $p < 0,01$).

Осуществление комплексной программы коррекции сопровождалось исчезновением аритмии или уменьшением выраженности аритмического синдрома у 96,2% подростков группы воздействия и 85,4% подростков группы сравнения.

Проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на психоэмоциональный и вегетативный статус подростков с функциональными НРС, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид. Конфликтность статистически значимо уменьшилась в группе воздействия (47,2 ± 6,9% и 13,2 ± 4,7% подростков соответственно, $p < 0,01$), чем в группе сравнения (68,3 ± 7,3% и 48,8 ± 7,8 % подростков соответственно, $p < 0,05$). Число подростков с диссомниями было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе сравнения (1,9 ± 1,9% и 9,8 ± 4,6% больных соответственно, $p < 0,05$). На фоне приема препарата у достоверно большего числа пациентов отмечена нормализация баланса вегетативной нервной системы в сравнении с исходными данными (47,2 ± 6,9% и 13,2 ± 4,7% детей соответственно, $p < 0,001$).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что показатели комплексной оценки КЖ через 3 месяца от начала лечения были достоверно выше ($p < 0,001$) у пациентов, комплекс лечения которых был дополнен γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлоридом (2 курса). Так, отсутствие снижения КЖ имели 94,3% подростков с НРС, получивших в дополнении к комплексному

лечению γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, что было статистически значимо чаще в сравнении с группой сравнения (43,9%, $p < 0,001$). Значительное снижение КЖ статистически значимо чаще ($p < 0,05$) имело место в группе сравнения (14,6 ± 5,5 %), чем в группе воздействия (1,9 ± 1,9 %).

Динамика психоэмоционального статуса у подростков с НРС в течение 2-летнего наблюдения, представленная на Рисунке 6, свидетельствовала о более благоприятных показателях в группе воздействия, чем в группе сравнения. К концу указанного периода отсутствие патологических изменений психоэмоционального статуса констатировано у всех подростков, получавших в комплексе реабилитационных мероприятий γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид и у 27 (65,9 ± 7,4%) подростков группы сравнения ($p < 0,001$).

На протяжении проспективного 2-летнего наблюдения дисбаланс вегетативной регуляции у пациентов группы воздействия регистрировался статистически значимо реже ($p < 0,01$), чем в группе сравнения. К концу указанного периода отсутствие патологических изменений вегетативной регуляции констатировано у всех подростков основной группы. Улучшение КЖ статистически значимо чаще ($p < 0,001$) и быстрее (9 месяцев) наблюдалось у всех пациентов группы воздействия, чем в группе сравнения – 20 (36,6 ± 7,5%) больных. К концу указанного периода удовлетворительное КЖ констатировано практически у всех подростков основной группы.

ВЫВОДЫ

В диссертации освещено решение актуальной научно-практической задачи современной педиатрии – улучшение качества жизни подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий на основании изучения характера психовегетативных изменений и включения γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплексную терапию на различных этапах лечения и реабилитации.

1. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы диагностированы у 144 (53,5%) подростков Донецкого медицинского общеобразовательного лицея-предуниверсария и были представлены наджелудочковой экстрасистолией в непатологическом количестве (38,3%), синусовой тахикардией (21,3%), синусовой брадикардией (19,1%), синусовой аритмией (16,0%), миграцией водителя ритма по предсердиям (5,3%).

2. Вегетативная дисрегуляция различной степени выявлена у 55,0% подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, при этом у 63,5% подростков констатирована ваготония, у 36,5% – симпатикотония. У 51,1% подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы выявлена диссомния, у 46,1% – астения, у 37,7% – высокая ситуативная тревожность, у 32,6% – высокая личностная тревожность, у 22,6% – высокая вероятность невротизации. У 23,6% подростков диагностирован синдром нервно-психической дезадаптации. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между показателем нервно-психической дезадаптации и ситуативной ($r = 0,82$) тревожностью, показателем нервно-психической дезадаптации и личностной ($r = 0,71$) тревожностью.

3. Реакция стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы выражалась в нормальном уровне кортизола (надпочечниковый уровень) у 90,8% подростков,

нормальном уровне кортикотропного рилизинг-фактора (гипоталамический уровень) у 98,9% подростков, повышенном уровне гистамина у 75,1% подростков, нормальном уровне IL 1 у 75,1% подростков, нормальных средних значениях IL 6 у 79,9% подростков, повышении CD 25 с активацией Т-лимфоцитов у 25,3% подростков.

4. Стресс-лимитирующее звено стресс-системы характеризовалось следующими изменениями: средний уровень серотонина составлял 999,0 мг/мл, что хотя и имело тенденцию к превышению, но находилось в пределах нормы у 99,4% подростков. Средние значения β-эндорфина были снижены до 2,9 п/моль/л у 64,4% подростков. Выявлено превышение показателя средних значений IL 4 (до 10,0 норм) у 25,3% подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

5. У 88,9% подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы установлено снижение толерантности к физической нагрузке, у 55,6% – гипотоническая реакция на физическую нагрузку, что было статистически значимо чаще ($p < 0,01$) в сравнении со здоровыми сверстниками (19,4%). Снижение качества жизни было констатировано у 35,1% подростков, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми сверстниками (16,2%). Ведущими причинами снижения качества жизни явились церебральные, кардиальные жалобы, вегетативная дисфункция, патологические изменения психоэмоционального статуса.

6. Проведение комплексной программы лечебно-реабилитационной коррекции психовегетативных изменений у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы сопровождалось исчезновением аритмии или уменьшением выраженности аритмического синдрома у 96,2% подростков группы воздействия и 85,4% подростков группы сравнения, улучшением качества жизни у 97,6% подростков группы воздействия и 94,0% подростков группы сравнения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы важно оценивать параметры психоэмоционального и вегетативного статуса с использованием теста Спилбергера-Ханина, экспресс-диагностики невроза К. Хекка и Х. Хесса с последующей оценкой качества жизни на основании разработанной комплексной методики «Качество жизни детей с аритмиями».

2. Для оптимизации физической нагрузки подросткам с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы и вегетативной дисфункцией следует рассчитывать объем, вид, режим и интенсивность тренировок. Для этого необходимо определять исходные гемодинамические показатели сердечно-сосудистой системы с помощью проведения проб с дозированной физической нагрузкой.

3. Для оценки реакции организма на стресс целесообразно определять серотонин, β-эндорфин, CD 25, IL 2, IL 4.

4. У подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы показано применение разработанной комплексной программы коррекции психовегетативных изменений, включающей лечебно-охранительный режим с достаточной продолжительностью ночного сна и обязательным дневным отдыхом; обогащение рациона питания продуктами, богатыми калием, кальцием и магнием; сеансы психоэмоциональной разгрузки в течение 2 недель; массаж головы и воротниковой зоны ежедневно в течение 10 дней или точечный самомассаж в домашних условиях; контрастный душ с последующим растиранием махровым полотенцем. При наличии у подростков диссомнии, астении, артериальной гипотензии целесообразно включение в данный комплекс γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида по 250мг 3 раза в день в течение 21 дня, при сохранении клинической симптоматики курс может быть продлен до 42 дней.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Внедрение разработанной комплексной программы лечебно-реабилитационной коррекции психовегетативных изменений у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы в практику учреждений здравоохранения позволит улучшить качество жизни подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, предотвратить их прогрессирование в органическую патологию сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВРС – вариабельность ритма сердца

ВСД – вегето-сосудистая дисфункция

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ИР – инотропный резерв

КЖ – качество жизни

КТРФ – кортикотропный рилизинг-фактор

НРС – нарушение ритма сердца

САД – систолическое артериальное давление

ССС – сердечно-сосудистая система

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ФН – физическая нагрузка

ХР – хронотропный резерв

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н. А. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания [Текст] / М-во высш. и сред. спец. образования СССР. – М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1987. – 186 с.

2. Адаптационная анестезиология и реаниматология [Текст] : монография / А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, Г. А. Городник, Т. А. Мустафин; под редакцией Г. А. Игнатенко, О. А. Ремизова ; ФГБОУ ВО "Северо-осетинская государственная академия" РФ, ГОО ВПО "ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО". – Донецк, 2020. – 398 с.

3. Адаптационные возможности, особенности психоэмоционального и вегетативного статуса учащихся Донецкого медицинского общеобразовательного лицея-предуниверсария [Текст] / А. В. Дубовая [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 114.

4. Анализ вариабельности ритма сердца при суточном мониторировании электрокардиограммы у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом [Текст] / Н. С. Журавлева [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 5. – С. 12–19.

5. Ангелина, Э. А. Политическая картина мира подростков [Текст] / Э. А. Ангелина // От патриотического воспитания к гражданскому согласию и общественной безопасности : материалы Республиканской научно-практической конференции / под ред. Л. П. Поляковой [и др.]. – Донецк, 2017. – Т. 1, ч. 1. – С. 14–21.

6. Антропов, Ю. Ф. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков [Текст] : монография / Ю.Ф. Антропов, Ю.С. Шевченко. – М.: Из-во института психиатрии, 1999. – 297 с.: ил.

7. Артериальная гипертензия у подростков: факторы стабилизации и прогрессирования [Текст] / Н. М. Коренев [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3 (54). – С. 6–11.

8. Артыкова, Т. К. Адаптационные возможности кардиореспираторной системы у детей с вегетососудистой дистонией [Текст] / Т. К. Артыкова, К. И. Исмаилов // Вестник Авиценны. – 2013. – № 4. – С. 136–140.

9. Астенические расстройства у детей и их дифференцированная терапия [Текст] / Л. С. Чутко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 12. – С. 99–103.

10. Байкова, Л. А. Психология здоровья. Социальное здоровье детей и молодежи [Текст] : учебное пособие для бакалавриата и магистратуры / Л. А. Байкова. – Москва : Юрайт, 2019. – 216 с.

11. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей [Текст] : руководство для врачей в 2-х томах / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – 918 с.

12. Близнецова, Е. А. Функциональное состояние вегетативной нервной системы недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде [Текст] / Е. А. Близнецова, Л. К. Антонова, С. М. Кушнир // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5 (4). – С. 1437–1441.

13. Бобченко, Т. Г. Психологические тренинги. Основы тренинговой работы [Текст] : учебное пособие Т. Г. Бобченко. – Москва : Юрайт, 2020. – 132 с.

14. Болезни сердца по Браунвальду : руководство по сердечно-сосудистой медицине : в 4-х т. Т. 4. Ч. VIII, IX, X, гл. 61-89 [Текст] / под ред. П. Лобби, Р. О. Боноу, Д. Л. Манна, Д. П. Зайпса ; пер. с англ. ; под общ. ред. д-ра мед. наук, проф., акад. РАМН Р. Г. Оганова. – Москва : Логосфера, 2015. – 808 с.

15. Болотова, А. К. Прикладная психология. Основы консультативной психологии [Текст] : учебник и практикум / А. К. Болтова. – Москва : Юрайт, 2019. – 340 с.

16. Брин, И. Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика [Текст] / И. Л. Брин, Е. В. Неудахин, М. Л. Дунайкин. – Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2015. – 112 с.

17. Бурчинский, С. Г. Возможности комплексной коррекции регуляторных функций центральной нервной системы при психосоматической патологии [Текст] / С. Г. Бурчинский // Сімейна медицина. – 2015. – № 2. – С. 100–105.

18. Быков, Е. В. Спектральные характеристики ритма сердца у футболистов с различным типом вегетативной регуляции [Текст] / Е. В. Быков, Е. Г. Сидоркина, Н. В. Аксенова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1426.

19. Васильева, Е. Ю. Основы психологии для медицинских вузов [Текст] : учебное пособие / Е. Ю. Васильева. – Москва : КноРус, 2020. 1– 54 с.

20. Вегетативная дистония в практике педиатра [Текст] / И. Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 14. – С. 98–105.

21. Вегетативные расстройства : Клиника, диагностика, лечение [Текст] / А. М. Вейн [и др.] ; под ред. А. М. Вейна. – Москва : МИА, 2000. – 749 с.

22. Взаимосвязь стресс-индуцированной дисфункции вегетативной нервной системы с характером течения инфекционных заболеваний у детей и подростков [Текст] / Н. А. Колесникова [и др.] // Университетская клиника. – 2021. - №3. – С. 77-81.

23. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза патологией сердечно-сосудистой системы [Текст] : монография / Г. А. Игнатенко [и др.]; Министерство науки и высшего образования российской федерации Забайкальский государственный университет. – Чита : ЗабГУ, 2021. - 231 с.

24. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечно-сосудистой системы работников нефтегазовой отрасли [Текст] / В. М. Еськов [и др.] // Экология и промышленность России. – 2016. – № 1. – С. 59–63.

25. Возрастные особенности вегетативного статуса у детей с синдромом вегетативной дистонии [Текст] / В. А. Шашель [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 169–172.

26. Высоков, И. Е. Математические методы в психологии [Текст] : учебник и практикум / И. Е. Высоков. – Москва : Юрайт, 2019. – 432 с.

27. Гаврилова, Е. А. Ритмокардиография в спорте [Текст] : монография / Е. А. Гаврилова. – Санкт-Петербург : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. – 164 с.

28. Гаврилова, Е. А. Спорт, стресс, вариабельность [Текст] / Е. А. Гаврилова. – Москва : Спорт, 2015. – 168 с.

29. Галантюк, И. Г. Клинический полиморфизм синдрома вегетативной дистонии у детей города Абакана в зависимости от этнических и патобиомеханических факторов [Текст] / И. Г. Галантюк, К. Б. Петров // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2012. – № 3. – С. 26–30.

30. Голышева, Н. В. Исследование факторной стуктуры понятий «эмпатия» и «сострадание» [Текст] / Н. В. Голышева // ЛОМОНОСОВ-2018 : материалы Международного молодежного научного форума / отв. ред. И. А. Алешковский, А. В. Андриянов, Е. А. Антипов. – Москва : МАКС Пресс, 2018. – С. 1–2.

31. Гонина, О. О. Психология [Текст] : учебное пособие / О. О. Гонина. – Москва : КноРус, 2019. – 320 с.

32. Григорьев, К. И. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков [Текст] / К. И. Григорьев, Е. Л. Поважная, А. Л. Соловьева // Мед. сестра. –2013. – № 7. – С. 28–32.

33. Гришкин, Ю. Н. Основы клинической электрокардиографии [Текст] / Ю. Н. Гришкин, Н. Б. Журавлева. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2018. – 168 с.

34. Гуревич, П. С. Психология и педагогика [Текст] : учебник и практикум для академического бакалавриата / П. С. Гуревич. – Москва : Юрайт, 2019. – 430 с.

35. Гутхайль, Х. ЭКГ детей и подростков [Текст] / Х. Гутхайль, А. Линдингер ; под ред. М. А. Школьниковой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 256 с.

36. Дедов, Н. П. Социальная психология [Текст] : учебное пособие для бакалавриата / Н. П. Дедов, Ж. В. Коробанова, А. Н. Неврюев. – Москва : Прометей, 2020. – 160 с.

37. Денисов, М. Ю. Мозг и вегетативная нервная система. Диагностика и лечение нарушений у детей [Текст] : Учебно-методическое пособие / М. Ю. Денисов, А. В. Молокова, И. Г. Сергеева // Новосибирск, НГУ. – 2016 – 112 с.

38. Дереча, В. А. Социальная психология. Зависимое поведение [Текст] : учебное пособие / В. А. Дереча. – Москва : Юрайт, 2019. – 182 с.

39. Детская анестезиология и интенсивная терапия, неотложные состояния в неонатологии [Текст] : учебное пособие / А. Н. Колесников [и др.] ; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Назрань : ООО "КЕП", 2020 . – 732 с.

40. Дощицин, В. Л. Электрокардиографическая дифференциальная диагностика [Текст] / В. Л. Дощицин. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 232 с.

41. Доврачебная помощь [Текст] : учебное пособие / Г. А. Игнатенко [и др.]. – Назрань : Издательство ООО «КЕП», 2020. – 208 с.

42. Дружинин, В. Н. Экспериментальная психология [Текст] : учебное пособие для бакалавриата, специалитета и магистратуры / В. Н. Дружинин. – Москва : Юрайт, 2019. – 386 с.

43. Еременко, А. А. Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет [Текст] / А. А. Еременко // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – № 2. – С. 29–37.

44. Еромасова, А. А. Общая психология. Методы активного обучения [Текст] : учебное пособие для вузов / А. А. Еромасова. – Москва : Юрайт, 2019. – 182 с.

45. Еськов, В. М. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонифицированная медицина - реализация законов третьей парадигмы в медицине) [Текст] / В. М. Еськов, А. А.

Хадарцев, Л. И. Каменев // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 25–28.

46. Захарова, И. Н. Современные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии у детей и подростков [Текст] / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, И. И. Пшеничникова // Мед. совет. – 2016. – № 16. – С. 116–123.

47. Земляных, М. В. Психосоциальная помощь детям в гражданских конфликтах и других чрезвычайных ситуациях [Текст] / М. В. Земляных, М. Х. Изотова. – Бишкек : ЮНИСЕФ, Киргизская республика, 2012. – 86 с.

48. Зинченко, Ю. П. Понятие эволюции Гленсдорфа-Пригожина и проблема гомеостатического регулирования в психофизиологии [Текст] / Ю. П. Зинченко, В. М. Еськов, В. В. Еськов // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. – 2016. – № 1. – С. 3–24.

49. Использование статистических методов и методов многомерных фазовых пространств при оценке хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы человека в условиях акустических воздействий [Текст] / В. М. Еськов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. –Т. 21, № 2. – С. 6–10.

50. Казюлин, А. Н. Маски билиарной дисфункции [Текст] / А. Н. Казюлин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 2. – С. 71–81.

51. Как преодолеть психотравму и восстановить душевное равновесие. Методическое пособие по психотравматерапии [Текст] / под ред. Л. В. Мищенко. – Пятигорск : РИА-КМВ, 2012. – 328 с.

52. Каладзе, Н. Н. Состояние стресс-реализующей системы у детей с артериальной гипертензией [Текст] / Н. Н. Каладзе, И. Б. Зюкова // Современная педиатрия. – 2013. – № 5. – С. 147–150.

53. Кардиология : национальное руководство [Текст] / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. ; Всероссийское научное общество кардиологов, АСМОК. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 800 с.

54. Киосева, Е. В. Медико-психологическая характеристика и психопревенция адаптационных нарушений у студенческой молодежи (симптоматология, патоперсонология, аддиктивный фон, копинг-стратегии, генодиспозиционная коммуникация) [Текст] : дис. … доктора мед. наук : 19.00.04. «Медицинская психология» / Е. В. Киосева ; ХМАПО МЗ Украины. – Харьков, 2017. – 354 с.

55. Клинические рекомендации по кардиологии [Текст] / под ред. проф. Ф. И. Белялова. – 8-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 288 с.

56. Князькова, И. И. Коррекция ноофеном вегетативной дисфункции у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией [Текст] / И. И. Князькова, Н. В. Кузьминова, Н. Ю. Осовская // Лікарська справа. – 2015. – № 7/8. – С. 132–141.

57.Колесникова, А. Г. Индивидуализация подхода к вакцинации детей, проживающих в условиях хронического стрессового состояния [Текст] / А. Г. Колесникова, Н. А. Колесникова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Приложение. – С. 106–107.

58. Коломиец, О. И. Вариабельность ритма сердца при адаптации к физическим нагрузкам различной направленности [Текст] / О. И. Коломиец, Е. В. Быков // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2014. – № 12 (118). – С. 98–103.

59. Константинов, В. В. Методологические основы психологии [Текст] : учебное пособие для академического бакалавриата / В. В. Константинов. – Москва : Юрайт, 2019. – 200 с.

60. Корабельникова, Е. А. Опыт применения препарата Тенотен детский для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор результатов клинических исследований [Текст] / Е. А. Корабельникова // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 163–170.

61. Коржова, Е. Психология личности [Текст] : учебное пособие. Стандарт третьего поколения / Е. Коржова. – Санкт-Петербург : Питер, 2020. – 544 с.

62. Корниенко, С. М. Патология эндометрия на фоне вегетативной дисфункции у женщин в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде [Текст] / С. М. Корниенко // Лікарська справа. – 2017. – № 3/4. – С. 67–75.

63. Корнилова, Т. В. Экспериментальная психология [Текст] : учебник для академического бакалавриата. В 2-х частях. Ч 2 / Т. В. Корнилова. – Москва : Юрайт, 2019. – 174 с.

64. Корягина, Н. А. Социальная психология: теория и практические методы [Текст] : учебник и практикум для академического бакалавриата / Н. А. Корягина. – Москва : Юрайт, 2019. – 316 с.

65. Краснова, В. В. Социальная тревожность и суицидальная направленность у студентов [Текст] / В. В. Краснова, А. Б. Холмогорова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 113. – С. 50–53.

66. Криворученко, Е. В. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы спортсменов различной квалификации, специализирующихся в беге на короткие дистанции [Текст] / Е. В. Криворученко // Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві. – 2012. – № 4. – С. 443–447.

67. Критерии выбора лечебно-реабилитационных мероприятий при стресс-индуцированной вегето-сосудистой дисфункции у детей [Текст] / А. В. Дубовая [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии». – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 79-86.

68. Крысько, В. Г. Социальная психология [Текст] : учебно-методическое пособие / В. Г. Крысько. – Москва : КноРус, 2020. – 304 с.

69. Ламберг, И. Г. ЭКГ при различных заболеваниях. Расшифровываем быстро и точно [Текст] / И. Г. Ламберг. – 3-е изд. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2013. – 283 с.

70. Леонтьева, В. Л. Психология [Текст] : учебное пособие для СПО / В. Л. Леонтьева. – Москва : Юрайт, 2019. – 152 с.

71. Лечебная физическая культура при заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем [Текст] / под ред. В. А. Маргазина, А. В. Коромысова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 235 с.

72. Либин, А. В. Дифференциальная психология [Текст] : учебник / А. В. Либин.– Москва : Юрайт, 2020. – 442 с.

73. Литвинець, Л. Я. Роль вегетативної дизрегуляції у формуванні бронхіальної астми у дітей [Текст] / Л. Я. Литвинець // Лікарська справа. – 2014. – № 9/10. – С. 76–81

74. Люшер, М. Цветовой тест Люшера [Текст] / М. Люшер; пер. с англ. А. Никоновой. – М. ; СПб: АСТ; Сова, 2005. – 190 с.

75. Макаров, Л. М. ЭКГ в педиатрии [Текст] / Л. М. Макаров – М. : ИД «Медпрактика – М», 2006. – 544 с.

76. Матвиенко, С. Вегетативная дисфункция – "камень преткновения" современной медицины [Текст] / С. Матвиенко // Современная фармация. – 2017. – № 12. – С. 48–52.

77. Мутафьян, О. А. Неотложная кардиология детского и подросткового возраста [Текст] / О. А. Мутафьян. – Санкт-Петербург : ФОЛИАНТ, 2013. – 400 с.

78. Нагорная, Н. В. Симпатико-вагальный баланс у детей с вегетососудистой дисфункцией и возможность его коррекции [Текст] / Н. В. Нагорная, А. В. Дубовая, Е. В. Бордюгова // Современная педиатрия. – 2013. – № 5. – С. 140.

79. Немов, Р. С. Общая психология [Текст] : учебник и практикум для СПО.74. В 3-х томах. Том 2. В 4-х книгах. Книга 2. Внимание и память / Р. С. Немов. – Москва : Юрайт, 2019. – 262 с.

80. Немов, Р. С. Общая психология [Текст] : учебник и практикум для СПО. В 3-х томах. Том 2. В 4-х книгах. Книга 4. Речь. Психические состояния / Р. С. Немов. – Москва : Юрайт, 2019. – 244 с.

81. Немов, Р. С. Психология. В 3 книгах. Книга 3. Психодиагностика. Введение в научное психологическое исследование с элементами математической статистики [Текст] / Р. С. Немов. – Москва : Владос, 2016. – 640 с.

82. Неотложная педиатрия [Текст] : национальное руководство / ред. Б. М. Блохин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 832 с.

83. Неотложные состояния в кардиологии [Текст] / под ред. С. Майерсона, Р. Чаудари, Э. Митчелла ; пер. с англ. ; под ред. Г. Е. Гендлина. – 2-е изд. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.– 392 с.

84. Неудахин, Е. В. Обоснование энерготропной терапии вегетативных расстройств у детей [Текст] / Е. В. Неудахин // Рус. мед. журн. – 2018. – № 2. – С. 107–112.

85. Опыт и перспективы применения преподавания биоэтики при подготовке студентов на кафедре пропедевтики педиатрии [Текст] / А. В. Дубовая [и др.] // Проблемные вопросы педагогики и медицины : сборник научных трудов памяти профессора Е. М. Витебского. – Донецк, 2020. – XV вып. – С. 20–25.

86. Основы восстановительной медицины и физиотерапии [Текст] : учебное пособие. – Москва : ГЭОТАРМедиа, 2013. – 136 с.

87. Особенности вегетативно-сосудистого статуса у пациентов с гемигипоплазией [Текст] / Н. В. Муравьева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 1. – С. 91–94.

88. Особенности психоэмоционального статуса и уровня адаптации подростков, проживающих в условиях экокризисного региона [Текст] / А. В. Дубовая [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – № 4 (83). – С. 34–38.

89. Осуховская, Е. С. Адаптационные расстройства у лиц молодого возраста с патологической зависимостью от азартных игр, страдающих табакокурением и употребляющих спиртные напитки [Текст] / Е. С. Осуховская // Медицинская психология. – 2012. – Т. 7, № 1(25). – С. 80–84.

90. Оценка переходных процессов гемодинамики спортсменов при ортопробе на основании анализа спектральных характеристик [Текст] / А. А.

Плетнев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. –№ 1. – С. 320.

91. Оценка показателей вариабельности сердечного ритма у спортсменов циклических видов спорта [Текст] / С. М. Разинкин [и др.] // Спортивная медицина. – 2015. – № 4. – С. 46–55.

92. Паври, Б. Б. Обмороки [Текст] : руководство для врачей / Б. Б. Паври ; пер. с англ. под ред. А. В. Певзнера. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 176 с.

93. Педиатрия : национальное руководство [Текст] / под ред. А. А. Баранова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 2048 с.

94. Плапперт, Т. Эхокардиография : краткое руководство [Текст] / Т. Плапперт, М. Г. Саттон, Ст. Джон ; пер. с англ. канд. мед. наук Ю. В. Фурменковой ; под ред. проф. М. К. Рыбаковой, проф. В. В. Митькова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 232 с.

95. Подпорина, Л. А. Коморбидность заболеваний пищеварительного тракта у детей с синдромом вегетативной дистонии [Текст] / Л. А. Подпорина, В. А. Шашель // Успехи соврем. науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 177–180.

96. Пономарева, И. М. Работа психолога в кризисных службах [Текст] : учебное пособие / И. М. Пономарева. – Санкт _Петербург : СПбГИПСР, 2014. – 197 с.

97. Понятие произвольных движений с позиций эффекта Еськова-Зинченко в психофизиологии движений [Текст] / М. А. Филатов [и др.] // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2016. – № 1. – С. 24–32.

98. Потехина, Е. С. Вегетососудистая дистония. Анализ заболеваемости детского населения [Текст] / Е. С. Потехина, Е. В. Михайлюк // Молодежный научный вестник. – 2016. – № 12. – С. 163–166.

99. Почебут, Л. Г. Организационная социальная психология [Текст] : учебное пособие для академического бакалавриата / Л. Г. Почебут, В. А. Чикер. – Москва : Юрайт, 2019. – 246 с.

100. Почебут, Л. Г. Организационная социальная психология [Текст] : учебник / Л. Г. Почебут, В. А. Чикер. – Москва : Проспект, 2020. – 552 с.

101. Принципы тренировки спортсменов на основе теории хаоса и самоорганизации [Текст] / А. А. Хадарцев [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2013. – № 9. – С. 87–93.

102. Профессиональные заболевания и инвалидность у профессиональных спортсменов [Текст] / С. Н. Пузин [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2012. – № 3. – С. 3–5.

103. Психология [Текст] : учебник и практикум для СПО / под общ. ред. А. С. Обухова. – Москва : Юрайт, 2019. – 404 с.

104. Пути улучшения качества жизни детей с вегетососудистой дисфункцией [Текст] / Н. В. Нагорная [и др.] // Современная педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 49.

105. Разработка системы индивидуального контроля состояния здоровья в рамках домашней медицины [Текст] / Р. М. Баевский [и др.] // 16-й конгресс российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, 22-23 апреля 2015 г. – Москва, 2015. – С. 25.

106. Растительные препараты в лечении соматоформных расстройств и вегетативной дисфункции [Текст] / В. Ю. Приходько [и др.] // Ліки України. – 2014. – № 9. – С. 15–21.

107. Самыгин, С. И. Психология [Текст] : учебное пособие / С. И. Самыгин, Д. В. Кротов, Л. Д. Столяренко. – Москва : Феникс, 2020. – 280 с.

108. Седнев, В. В. Детский опросник неврозов (ДОН) [Текст] : методические указания / В. В. Седнев, З. Г. Збарский, А. К. Бурцев. – Донецк, 1997. – 8 с.

109. Симпатический гипертонус и постпрандиальная абдоминальная гемодинамика у лиц молодого возраста с трофологической недостаточностью [Текст] / Е. А. Лялюкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2016. – № 1. – С. 9–13.

110. Скрипченко, А. Г. Характеристика психоэмоционально-мнестических функций, вегетативных изменений и качества жизни при начальных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии различного генеза [Текст] / А. Г. Скрипченко // Сімейна медицина. – 2017. – № 3. – С. 38–43.

111. Совершенствование морфофизиологического статуса студенток младших курсов назначением биогенного соединения «Селенес+» [Текст] / Н. В. Алтынова, А. В. Панихина, Н. И. Анисимов, А. А. Шуканов. – Москва : Изд-во «Капитал Принт», 2012. – 150 с.

112. Современные подходы к диагностике состояния сердечно-сосудистой системы у студентов, активно занимающися спортом [Текст] / В. В. Петрова [и др.] // Реабилитация и санаторно-курортное лечение. – 2013. – № 1. – С. 79–83.

113. Соловьев, В. А. Статистический анализ в медицинских исследованиях [Текст] : учебное пособие / В. А. Соловьев, Д. В. Баженов, Т. В. Шинкаренко. – Тверь : Ред.-изд. Центр Тверь. Гос. мед. акад., 2011. – 82 с.

114. Состояние вегетативного статуса у детей с синдромом вегетативной дистонии [Текст] / В. А. Шашель [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 166.

115. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15-17 лет [Текст] / Е. П. Тимофеева [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 82–87.

116. Социальная психология [Текст] : учебник и практикум для академического бакалавриата / под ред. И. С. Клецина. – Москва : Юрайт, 2019. – 348 с.

117. Суворов, А. В. Клиническая электрокардиография (с атласом электрокардиограмм) [Текст] / А. В. Суворов. – 3-е изд., перераб. и доп. – Нжний Новгород : Изд-во НижГМА, 2016. – 264 с.

118. Тимофеева, Е. П. Вегетососудистая дистония у подростков крупного мегаполиса Сибири [Текст] / Е. П. Тимофеева, Т. В. Карцева, Т. И. Рябиченко // Научные труды SWorld. – 2011. – Т. 23, № 2. – С. 42–46.

119. Толстых, Н. Н. Социальная возрастная психология [Текст] : учебное пособие / Н. Н. Толстых, И. Ю. Кулагина, Е. В. Апасова. – Москва : Академический Проект, 2019. – 346 с.

120. Травматерапия. Преодоление последствий психостимулирующих событий [Текст] : монография / И. В. Бабенко-Сорокопуд [и др.] ; ред. Е. Г. Максименко. – Донецк : Фолиант, 2019. – 379 с.

121. Ультразвуковая диагностика сердца и сосудов [Текст] / под ред. О. Ю. Атькова. – 2-е изд. доп. и расшир. – Москва : Эксмо, 2015. – 456 с.

122. Усенко, Н. А. Оценка переносимости физических нагрузок у детей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой систем [Текст] / Н. А. Усенко, Н. А. Колесникова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021 : сборник тезисов докладов LXXV Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. – Минск : БГМУ, 2021. – 946 с.

123. Усенко, Н. А. Оценка толерантности к физической нагрузке у школьников с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы [Текст] / Н. А. Усенко, Н. А. Колесникова // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины : сборник материалов 83–го международного медицинского конгресса молодых ученых. – Донецк, 2021. – С. 159–160.

124. Усенко, Н. А. Переносимость физических нагрузок у школьников с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы [Текст] / Н. А. Усенко, Н. А. Колесникова, К. К. Куркурин // VOLGAMEDSCIENCE : сборник тезисов VII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием: материалы конференции. – Нижний Новгород, 2021. – С. 249–251.

125. Усенко, Н. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у школьников с вегетативной дисфункцией по гипотоническому типу [Текст] / Н. А. Усенко, Н. А. Колесникова, К. К. Куркурин // Проблемы

экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – Луганск, 2021. – Вып. 2 (164). – С. 145.

126. Факторы, определяющие функциональное состояние регуляторных систем организма у спортсменов на 10-12 сутки пребывания в условиях среднегорья [Текст] / Л. И. Черкес [и др.] // Учёные записки ТНУ им. В.И. Вернадского. – 2012. – Т. 25, № 1. – С. 244–252.

127. Флакскампф, Ф. А. Курс эхокардиографии [Текст] / Ф. А. Флакскампф. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 328 с.

128. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры [Текст] / В. М. Еськов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, № 1. – С. 44–51.

129. Хренов, Н. А. Социальная психология искусства [Текст] / Н. А. Хренов. – Москва : Юрайт, 2019. – 550 с.

130. Чернова, Г. Р. Социальная психология [Текст] : учебник для бакалавриата и специалитета / Г. Р. Чернова. – Москва : Юрайт, 2019. – 188 с.

131. Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при вегетативных психосоматических расстройствах пограничного уровня [Текст] / А. Б. Смулевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 67–73

132. Шайтор, В. М. Вегетативно-сосудистые кризы у детей: рекомендации по оказанию неотложной помощи на догоспитальном этапе [Текст] / В. М. Шайтор, И. Ю. Мельникова// Лечение и профилактика. – 2013. – № 1 (5). – С. 46–50.

133. Шаханова, А. В. Студенческий спорт, адаптация, кардиореспираторная система [Текст] / А. В. Шаханова, С. С. Гречишкина. – Майкоп, 2015. – 155 с.

134. Шашель, В. А. Оптимизация реабилитации детей с синдромом вегетативной дистонии в условиях общеобразовательных учреждений [Текст] / В. А. Шашель, Л. А. Подпорина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 1. – С. 36–39.

135. Шлык, Н. И. Вариабельность ритма сердца в экспресс- оценке функционального состояния спортсмена [Текст] / Н. И. Шлык, Е. А. Гаврилова // Прикладная спортивная наука. – 2015. – № 2. – С. 115–125.

136. Шлык, Н. И. Ритм сердца и тип вегетативной регуляции при оценке уровня здоровья и функциональной подготовленности юных спортсменов (по данным анализа вариабельности сердечного ритма) [Текст] / Н. И. Шлык // Проблемы физкультурного образования: содержание, направленность, методика, организация : материалы международного научного конгресса. – Челябинск : Уральская академия, 2015. – С. 623–627.

137. Шлык, Н. И. Роль индивидуально-типологических особенностей вегетативной регуляции в построении и оценке тренировочного процесса [Текст] / Н. И. Шлык // Олимпийский спорт и спорт для всех : материалы XVIII Международного научного конгресса. – Алматы : КазАСТ, 2014. – Т. 3. – С. 285–288.

138. Шлык, Н. И. Экспресс-оценка функциональной готовности организма спортсменов к тренировочной и соревновательной деятельности (по данным анализа вариабельности сердечного ритма) [Текст] / Н. И. Шлык // Наука и спорт : современные тенденции. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 5–15.

139. Шнейдер, Л. Б. Психология идентичности [Текст] : учебник и практикум для бакалавриата и магистратуры / Л. Б. Шнейдер. – Москва : Юрайт, 2019. – 328 с.

140. Шумский, В. Б. Экзистенциальная психология и психотерапия [Текст] : учебное пособие для бакалавриата и магистратуры / В. Б. Шумский. – Москва : Юрайт, 2019. – 156 с.

141. Щербакова, М. Ю. Состояние микроциркуляции и типы гемодинамических нарушений у детей с синдромом вегетативной дистонии [Текст] / М. Ю. Щербакова, Т. К. Артыкова, К. И. Исмоилов // Вестник Авиценны. – 2017. – № 3. – С. 358–363.

142. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем [Текст] / В. М. Еськов [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. – 2016. – № 2. – С. 3–15

143. Эффект Еськова-Зинченко в оценке параметров теппинга методами теории хаоса-самоорганизации и энтропии [Текст] / А. Н. Веракса [и др.] // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2016. – № 1. – С. 17–24.

144. Эффект Н. А. Бернштейна в оценке параметров тремора при различных акустических воздействиях [Текст] / В. М. Еськов [и др.] // Национальный психологический журнал. – 2015. – № 4 (20). – С. 66–73.

145. Юсупова, У. У. Синдром вегетативной дистонии у детей [Текст] / У. У. Юсупова // Авиценна. – 2017. – № 12. – С. 45–49.

146. A Systematic Review of Studies on Blood Pressure in Iranian Pediatric Population: First Report From the Middle East and North Africa [Text] / Z. Fallah [et al.] // Iran J. Pediatr. – 2016. – Vol. 5, № 26 (2). – P. 4496.

147. Adaptation risk in space medicine[Text] / A. Chenikova [et al.] //IAC-2012 : 63-th congress. – Roma, Italy, 2012. – ID-14827.

148. An approach to the young hypertensive patient [Text] / P. Mangena [et al.] // S. Afr. Med. J. – 2016. – Vol. 106, N 1. – P. 36–38.

149. Antihypertensive therapy in children: differences in medical approach between the United States and Europe [Text] / P. P. Bassareo [et al.] // Curr. Med Chem. – 2014. – N 21 (27). – P. 3121–3131.

150. Antioxidant-based therapies for angiotensin II-associated cardiovascular [Text] / E. G. Rosenbaugh [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2013. – Vol. 304, N 11. – P. R917–928.

151. Ash, G. I. Antihypertensive effects of exercise among those with resistant hypertension [Text] / G. I. Ash, H. V. Macdonald, L. S. Pescatello // Hypertension. – 2013. – Vol. 61, N 1. – P. e1.

152. Barker, N. J. Breathing exercises for dysfunctional breathing hyperventilation syndrome in children. [Text] / N. J. Barker, M. Jones, N. E. O'Connell // Journal Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – N 12. – CD010376.

153. Baxter-Jones, A. D. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass [Text] / A. D. Baxter-Jones, R. A. Faulkner, M. R. Forwood // J. Bone Miner. Res. – 2011. – N 8. – P. 1729–1739.

154. Behavioural hyperventilation as a novel clinical condition associated with central sleep apnoea: a report of three cases [Text] / D. Pevernagie [et al.] // Journal Sleep Med. – 2012. – Vol. 13, N 10. – P. 1317-1320.

155. Berntson, G. G. Heart rate variability: stress and psychiatric [Text] / G. G. Berntson, J. T. Cacioppo // Dynamic Electrocardiography. – New York : Futura, 2004. – P. 57–64.

156. Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state [Text] / F. Wang [et al.] // BMC Med. – 2015. – Vol. 15. – P. 83.

157. Change in perfomance in response to training load adjustment based on autonomic activity [Text] / M. Botek [et al.] // Int. J. sports med. – 2013. – Vol. 35, N 6. – P. 482–488.

158. Cinciripi, P. M. Cognitive stress and cardiovascular reactivity [Text] / P. M. Cinciripi // Amer. Heart J. –1986. – Vol. 112, N 5. – P. 259–285.

159. Daniels, S. R. How to Define Hypertension in Children and Adolescents [Text] / S. R. Daniels // Circulation. – 2016. – Vol. 26, N 4 (133). – P. 350–351.

160. Dellaserra, C. L. Use of integrated technology in team sports: a review of opportunities, challenges, and future directions for athletes [Text] / C. L. Dellaserra, Y. Gao, L. Ransdell // J. Strength. Cond. Res. – 2014. – Vol. 28, N 2. – P. 556–573.

161. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Dietary Pattern Is Associated with Reduced Incidence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents [Text] / G. Asghari [et al.] // J. Pediatr. – 2016. – May 4. – pii: S0022-3476(16)30021-X.

162. Dietary intakes consistent with the DASH dietary pattern reduce blood pressure increase with age and risk for stroke in a Chinese population [Text] / / P. H. Lin [et al.] // Asia Pac J. Clin. Nutr. – 2013. – Vol. 22, N 3. – P. 482–491.

163. Dikalov, S. I. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension [Text] / S. I. Dikalov, Z. Ungvari // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2013. – Vol. 305, N 10. – P. 1417-1427.

164. Effects of dietary approaches to stop hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases-incidence: a systematic review and metaanalysis on observational prospective studies [Text] / A. Salehi-Abargouei [et al.] // Nutrition. – 2013. – Vol. 29, N 4. – P. 611–618.

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

166. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

167. First Experience in Using Telemedical System Heart Wizard DELTA in Individual Prenosological Health Monitoring in Russia [Text] / O. Isaeva [et al.] // Med@Tel. Global Telemedicine and eHealth updates. – Luxembourg, 2013. –P. 476–483.

168. Gilbert, N. Treatment of arterial hypertension in children and adolescents-Update of therapeutic options [Text] / N. Gilbert, A. Hage // Med Monatsschr Pharm. – 2015. – Vol. 38, N 4. – P. 120–131.

169. Guidelines for the management of hypertension-2015. Recommendations of the Polish Society of Hypertension — short version [Text] / A. Tykarski [et al.] // Kardiol. Pol. – 2015. – № 73 – P. 676–700.

170. Heart Rate and Its Variability in Response to Running-Associations with Troponin [Text] / P. Aagaard [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. – 2014. – N 4. – P. 337.

171. Heart rate variability at rest and after the 6-minute walk test (6MWT) in children with cystic fibrosis [Text] / R. Florencio [et al.] // Phys. Ther. – 2013. – Suppl. – P. 19-26.

172. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology [Text] // Eur. Heart J. –1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

173. High-end normal adrenocorticotropic hormone and cortisol levels are associated with specific cardiovascular risk factors in pediatric obesity: a cross-sectional study[Text] / F. Prodam [et al.] // BMC Med. – 2013. – Vol. 20, N 11. – P. 44.

174. Huang, Z. The self and its resting state in consciousness: an investigation of the vegetative state [Text] / Z. Huang, R. Dai, X. Wu // Hum. Brain Mapp. – 2014. – N 5(35). – P. 1997–2008.

175. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, and Assessment of Risk of Pediatric Hypertension [Text] / K. C. Harris [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 32, N 5. – P. 589–597.

176. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels [Text] / T. J. Wang [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 594–600.

177. Kubios HRV-Heart Rate Variability Analysis Software [Text] / M. P. Tarvainen [et al.] // Comput. Methods Programs Biomed. – 2014. – Vol. 11. – P. 210–220.

178. Lactate and heart rate variability threshold during resistance exercise in the young and elderly [Text] / R. P. Simões [et al.] // Int. J. Sports Med. – 2013. – Vol. 34, N 11. – P. 991–996.

179. Mainwaring, L. Post-concussion stress in asymptomatic athletes [Text] / L. Mainwaring, A. Senthinathan, M. Hutchison // Abstracts from the IOC World Conference on Prevention of Injury & Illness in Sport. – Monaco, 2014. – P. 191.

180. Monitoring Training With Heart Rate Variability: How Much Compliance is Needed for Val- id Assessment? [Text] / L. D. J Plews [et al.] // Int. J. Sports Physiol. Perform. – 2013. – Vol. 9, N 5. – P. 783–790.

181. Peculiarities of psychological, clinical and instrumental indicators in children with vegetative dysfunction and hypotension under the influence of innovative psychocorrective program [Text] / I. O. Mitjurjajeva [et al.] // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 2. – P.1 09–116

182. Pharmacological interventions for hypertension in children [Text] / S. Chaturvedi [et al.] // Evid. Based Child. Health. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. 498–580.

183. Problems of developing space technologies for medical monitoring responding to the needs of domestic medicine [Text] / R. M. Baevsky [et al.] // IAC-2014 : 65-th congress. – Toronto, Canada, 2014. – AC-14,A1,3,9,x22541.

184. Relationships between 24-hour urinary free cortisol concentrations and metabolic syndrome in obese children [Text] / T. Reinehr [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, N 7. – P. 2391–2399.

185. Respiratory and sleep disorders in female children with atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene [Text] / E. E. Hagebeuk [et al.] // Dev. Med. Child. Neurol.– 2013. – Vol. 55, N 5. – P. 480–484.

186. Saboul, D. The breathing effect of the LF/HF ratio in the heart rate variability meas- urements of athletes [Text] / D. Saboul, V. Pialoux, C. Hautier // Europ. J. Sport Sci. – 2014. – Vol. 14, suppl. 1. – P. 282–288.

187. Schlyk, N. I. Type of Autonomic Regulation and Risk of Cardiac Event in Athletes (Based on the Results of Dynamic Study of Heart Rate Variability and Dispersed ESG Mapping) [Text] / N. I. Schlyk, E. N. Sapoznikova, T. G. Kirillova // International Multidisciplinary Journal. European Researcher. – 2012. – Vol. 24, N 6. – P. 942–946.

188. Seeman, T. Nonpharmacologic treatment is an indispensable part of antihypertensive therapyin all hypertensive children [Text] / T. Seeman // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol. 26, N 12. – P. 1460–1461.

189. Telemedical System for Individual Prenosological Health Assessment [Text] / O. I. Orlov [et al.] // Med@Tel. Global Telemedicine and eHealth updates. Knowledge resources. – Luxembourg, 2012. – Vol. 5. – P. 433–437.