ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТЕПЛОВА Юлия Владимировна

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки РФ,
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор РЫВКИН Аркадий Исаакович

Иваново – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, СОСТОЯНИИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, ДИАГНОСТИКЕ И ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ 10
1.1. Определение понятия, распространенность, патогенетические механизмы формирования и диагностика артериальной гипотензии у детей и подростков 10
1.2. Состояние системной гемодинамики у детей с артериальной гипотензией 24
1.3. Организация лечебно-профилактической помощи детям с пониженным артериальным давлением 27
Глава 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ 37
Глава 3. СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ 86
3.1. Изменение параметров центральной гемодинамики у детей в зависимости от уровня снижения артериального давления 86
3.2. Изменения параметров центральной гемодинамики у детей с артериальной гипотензией и фенотипическими признаками недифференцированной соединительнотканной дисплазии 98
3.3. Состояние центральной гемодинамики у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией в зависимости от тяжести течения 109

Глава 4. АНАЛИЗ СУТОЧНЫХ КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ 114
4.1. Изменение параметров суточного мониторирования артериального давления у детей с артериальной гипотензией 114
4.2. Эндотелиальная функция (оксид азота и количество циркулирующих эндотелиоцитов) при артериальной гипотензии, их взаимосвязь с показателями центральной гемодинамики 122
Глава 5. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ 129
5.1. Информативная ценность изменения показателей центральной гемодинамики в диагностике степени тяжести артериальной гипотензии 129
5.2. Сравнительная эффективность комплексов терапии у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией 136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 143
ВЫВОДЫ 158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

В настоящее время в структуре заболеваемости и смертности взрослых первое место (40,8–45,4%) занимают сердечно-сосудистые заболевания [89, 113]. Проблема артериальной гипотензии (АГ) у взрослого населения остается актуальной на протяжении многих лет. Не вызывает сомнения, что предпосылки формирования гипотензии закладываются в детском и подростковом возрасте. Статистические данные свидетельствуют о тенденции к росту частоты и омоложении АГ, распространенность которой составляет от 3,1 до 20,9% [28, 90], кроме того, данная патология способствует развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца, часто трансформируется в артериальную гипертензию, ведет к большим трудовым, экономическим потерям [33, 90, 120].

В связи с этим углубленное изучение механизмов развития и персистенции, особенностей клинического течения, разработка методов лечения и профилактики данного заболевания является современной и актуальной задачей.

Развитие АГ у детей и подростков приводит к нарушению целого ряда физиологических механизмов регуляции системного артериального давления.

В настоящее время доказано, что при АГ нарушены механизмы центральной и периферической ауторегуляции, благодаря чему происходит несоответствие сердечного выброса и общего периферического сопротивления, за счет снижения последнего. При этом в процессе развития гипотензии общее периферическое сопротивление продолжает снижаться [28, 90].

Важное значение в развитии АГ отводят гуморальным факторам депрессорного характера (оксид азота, серотонин, простагландины А и Е, натриуретические пептиды, таурин, кинины и др.) [28].

У детей и подростков основным патогенетическим механизмом снижения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) является регуляция сосудистого тонуса. Баланс взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы определяет, прежде всего адекватную деятельность сердца и сосудистого тонуса.

У детей и подростков под влиянием психогенных факторов нередко наблюдается нарушение нейрогенной регуляции артериального давления, связанного с дисбалансом процессов активации и угнетения в коре и подкорковых вегетативных структурах. Вследствие этих изменений развиваются нарушения гемодинамики, главным из которых является эндотелиальная дисфункция и снижение общего периферического сопротивления сосудов [28, 90].

Современные исследования демонстрируют патогенетическую связь АГ с недифференцированной соединительнотканной дисплазией (НСДТ), основу которой составляет общность происхождения сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата [63, 75], а также отклонения в работе системы гипоталамус-гипофиз-ретикулярная формация, оказывающие непосредственное влияние на выработку коллагена [48, 80]. Вместе с тем, вопросы клинико-функциональных проявлений и состояния центральной гемодинамики у детей с сочетанным течением АГ и фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии остались практически за рамками научного исследования.

Несмотря на имеющиеся знания об этиологических факторах и патогенетических механизмах развития АГ, у детей недостаточно изученными остаются состояние гемодинамики, особенно в зависимости от уровня снижения

артериального давления, гемодинамического профиля, тяжести течения артериальной гипотензии, выраженности эндотелиальной дисфункции. Не выделены информативно значимые клинико-функциональные параметры суточного мониторирования артериального давления (СМАД) для дифференциации вариантов течения АГ.

Весьма противоречивы данные по программному наблюдению и распространенности АГ, так как бессимптомное начало заболевания часто не диагностируется.

Цель научного исследования – дать характеристику суточного профиля артериального давления и выявить особенности центральной гемодинамики у детей с артериальной гипотензией с тем, чтобы дифференцировать степень тяжести заболевания и оптимизировать комплекс медикаментозной коррекции данной патологии.

Задачи научного исследования

1. Выявить клинические особенности течения и факторы риска развития артериальной гипотензии у детей и подростков.
2. Дать характеристику суточного профиля артериального давления и выделить значимые критерии оценки у детей с артериальной гипотензией.
3. Установить особенности структурно-функциональных показателей центральной гемодинамики в зависимости от уровня снижения артериального давления, гемодинамического профиля, варианта течения артериальной гипотензии, наличия сопутствующих признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазии.

4. Оценить концентрацию циркулирующих эндотелиоцитов и нитрат-ионов крови у детей с артериальной гипотензией в зависимости от уровня снижения артериального давления и наличия признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазии и установить взаимосвязь параметров гемодинамики и эндотелиальной дисфункции.
5. Установить информативную ценность исследования параметров центральной гемодинамики для дифференциации течения артериальной гипотензии и оптимизировать комплекс медикаментозной терапии.

Научная новизна исследования

Выявлены особенности основных клинических симптомов артериальной гипотензии у детей в зависимости от уровня снижения артериального давления, тяжести течения и наличия сопутствующих фенотипических признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазии.

Выделены диагностически значимые функциональные параметры оценки суточного профиля артериального давления у детей с первичной артериальной гипотензией.

Установлены различия параметров центральной гемодинамики в зависимости от гемодинамического профиля, степени тяжести и фенотипических признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазииу детей и подростков с артериальной гипотензией.

Определена диагностическая значимость параметров центральной гемодинамики для дифференциации течения артериальной гипотензии.

Доказано позитивное влияние энерготропного препарата Кудесан на показатели центральной гемодинамики и обосновано включение его в комплексную терапию у детей с артериальной гипотензией.

Практическая значимость исследования

1. Составлены формализованные таблицы для дифференциальной диагностики течения артериальной гипотензии с учетом информационно-диагностической ценности эхокардиографических, в том числе доплерографических, показателей.
2. Дополнена схема медикаментозной терапии энерготропным препаратом Кудесан и доказана его эффективность, проявляющаяся позитивными изменениями клинических симптомов и показателей гемодинамики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Артериальная гипотензия у подростков характеризуется вариабельностью гемодинамических профилей, изменениями функциональных параметров системной гемодинамики, которые зависят от уровня снижения артериального давления, тяжести течения, сопутствующих фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии, сопряжены с параметрами эндотелиальной функции, доказывающими их значимость в механизмах персистенции заболевания и адаптационных сдвигах на дозированную физическую нагрузку.
2. Диагностически значимыми маркерами суточного мониторирования артериального давления при артериальной гипотензии являются повышение пульсового давления, возрастание частоты сердечных сокращений, снижение вариабельности, повышение степени ночного снижения артериального давления и скорости утреннего подъема его систолического и диастолического компонентов.
3. Включение в терапию препарата Кудесан способствует нормализации гемодинамических параметров.

Апробация работы

Результаты работы доложены на XVI конгрессе педиатров России (Москва 2012); научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Неделя науки – 2012» (Иваново 2012). По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Реализация результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы детского кардиоревматологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», основные положения работы включены в материалы лекций, практических занятий на кафедре педиатрии и неонатологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО ИвГМА Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 47 таблицами, 2 рисунками. Библиографический список включает 224 источника, в том числе 166 отечественных и 58 зарубежных.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, СОСТОЯНИИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, ДИАГНОСТИКЕ И ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

1.1. Определение понятия, распространенность, патогенетические механизмы формирования и диагностика артериальной гипотензии у детей и подростков

Первичная артериальная гипотензия (ПАГ) является серьезной проблемой сердечно-сосудистой патологии у детей, хотя ей уделяется значительно меньше внимания, чем изменениям системной гемодинамики, сопровождающейся повышением артериального давления (АД) [11, 12, 133].

Актуальность данной проблемы связана с тем, что наличие ПАГ может способствовать развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца и мозга, артериальной гипертензии уже в молодом, трудоспособном возрасте [14, 47, 65, 118, 119]. С течением времени у некоторых больных с АГ развиваются неврологические расстройства [87, 103, 111]. Результаты многолетних наблюдений указывают на возможность возникновения симптомов сосудистой (гипотонической) энцефалопатии у больных идиопатической АГ уже в возрасте 20–40 лет [35]. Кроме того, ПАГ с возрастом может переходить в артериальную гипертензию, отличающуюся тяжелым течением с частыми гипо- и гипертензивными кризами, вегетативными пароксизмами и терапевтической резистентностью [10, 12, 23, 64, 65, 118]. Современные исследования подчеркивают общность генетических и гемодинамических механизмов развития ПАГ и гипертонической болезни [38, 133, 143, 152, 190].

На фоне вагоинсулярных кризов у большинства детей увеличивается коагуляционный потенциал крови и возникает риск тромботических нарушений [19, 90, 118, 148]. Ряд авторов полагает, что при ПАГ активно идет процесс старения организма, сопровождаясь нарушением обмена кальция и липидов [31, 41, 94, 119, 187].

Артериальная гипотония – это симптом, подразумевающий снижение АД. Однако более точным термином, отражающим пониженное АД, является гипотензия (греч. *hypo* и лат. *tension* – напряжение). Терминологическая неточность (артериальная гипотония) связана с тем, что ведущим гемодинамическим фактором длительного снижения АД преимущественно является снижение тонуса прекапилляров – артериол [89].

В России наибольшее применение в практической медицине, в том числе и в структуре детских болезней, получила классификация Н. С. Молчанова (1962), согласно которой АГ рассматривается как физиологическая при отсутствии клинических проявлений болезни: отсутствуют субъективные жалобы и проявления вегетативной дисфункции.

ПАГ может иметь нестойкое обратимое течение либо протекать в виде выраженной стойкой формы (гипотоническая болезнь). Гипотоническая болезнь характеризуется стойким снижением АД, сопровождается цефалгиями, головокружением и ортостатической дисфункцией.

Вторичная (симптоматическая) АГ возникает на фоне органических заболеваний сердца и сосудов (кардиомиопатии, кардиты, нарушения ритма сердца); эндокринных заболеваний (гипофункция коры надпочечников и щитовидной железы; нейропатии при сахарном диабете); болезней нервной системы (состояния, связанные с повышением внутричерепного давления, новообразования и др.); гематологической патологии (различные анемии); хронической интоксикации, а также следствием использования неадекватных доз медикаментозных препаратов (антигипертензивных, антидепрессантов, антигистаминных, отдельных противоаритмических) [79].

На основании проведенных исследований З. Д. Калоевой (1994) [65] предложены дополнения, касающиеся выделения ведущих синдромов, типа гемодинамики, тяжести течения, основных осложнений.

Данные о распространенности АГ в детской популяции весьма противоречивы и составляют от 3,1 до 20,9% [89].

В настоящее время нет четкого представления и о механизмах развития ПАГ. С биофизической точки зрения, пониженное АД – это результат снижения ударного и минутного выброса левого желудочка; периферического сопротивления сосудов; снижения объема циркулирующей крови и венозного возврата крови к сердцу. Изменения указанных основных гемодинамических факторов могут проявляться изолированно или сочетанно [31]. К понижению АД могут приводить и другие факторы. Поэтому ПАГ чаще рассматривается как мультифакториальное заболевание, в формировании которого принимает участие комплекс экзо- и эндогенных факторов [172, 175, 193]. Среди них ведущее значение отводят наследственной предрасположенности, частота которой у детей колеблется от 14,8 до 68,9%. АГ чаще наследуется по линии матери, реже – отца или обеим линиям [1, 23, 89, 118, 119, 219]. По данным последних исследований [65], ПАГ наследуется аутосомно-доминантно. Выявлено наличие генов, определяющих уровень общего холестерина, малонового диальдегида и альфа-холестерина, являющихся факторами риска ПАГ [90].

Наследственная предрасположенность может быть обусловлена недостаточностью регулирующих структур головного мозга или чрезмерной их реактивностью [57, 191]. Л. В. Березовской [16] выявлен количественный дисбаланс белков мембран эритроцитов, что коррелирует с выраженностью клинических проявлений ПАГ. По мнению К. М. Дзилиховой и др. [119], изменение состава цитоскелетных белков у пациентов с ПАГ может существенно влиять на катионно-транспортную функцию клеточных мембран.

Впервые обратил внимание на связь АГ и астенической конституции основоположник учения о гипотонических состояниях A. Ferranini (1903),

который ввел понятие «конституциональная гипотония» [89]. Причинами астенической конституции Д. А. Швец и др. [163] считают нарушения анаболических процессов в тканях, в норме способствующих нарастанию массы тела, которые развиваются на фоне нарушения нервно-эндокринной регуляции работы сердца, сосудистого тонуса.

Е. А. Захарьян, В. Ф. Кубышкин, В. А. Ионов [53] считают, что для АГ как проявления нейроциркуляторной дистонии характерен единый патогенез развития, связанный с изменением функциональных свойств соединительнотканного матрикса, при развитии клинически значимого нарушения функции одного или нескольких внутренних органов. Они характеризуют данную патологию как результат накопления экзо- и эндопатогенов в матриксе при вторичном усилении действия различных биологически активных веществ, сопровождающих реализацию в организме психоэмоциональных, физических, микробных, токсических и прочих воздействий и предполагают наличие особенностей соединительной ткани как органического базиса патологии.

Общность заболеваний, обусловленных поражением соединительной ткани, в литературе объединяется понятием «дисплазия соединительной ткани» (СТД) [69]. Кроме дифференцированных форм СТД, характеризующихся определенным генным дефектом, типом наследования и четкой клинической картиной (синдромы Марфана, Альпорта, Эллерса – Данло, врожденная ломкость костей и др.), существует недифференцированная дисплазия, отличающаяся полиморфизмом стигм дизэмбриогенеза, представленных с различной частотой в фенотипе. В этой группе выделяют определенные комплексы фенотипических признаков, напоминающие дифференцированные формы СТД. Для обозначения данных состояний используются термины «марфаноподобная», или «элерсоподобная», дисплазия, акроним «MASS-фенотип», согласно наиболее частым фенотипическим признакам (Mitral valve, Aorta, Sceleton, Skin) [27, 55, 110, 181, 216], обосновываются также понятия «дисфункции», или «слабости», соединительной ткани, «мезенхимальной недостаточности», или синдром «малых» СТД [144].

Дифференцированные формы дисплазии соединительнотканных структур отнесены к заболеваниям, а вот недифференцированные – к третьим состояниям, которые, являясь преморбидным фоном, определяют предрасположенность к возникновению ассоциированных с ним заболеваний, своеобразие их течения и в определенной степени прогноз [62, 116, 117]. На основании общего мезенхимального происхождения таких структур соединительной ткани, как клапаны сердца, сосудов, кожи и ее производных, опорно-двигательного аппарата, лицевой части черепа [63, 75], логично предположить сочетание изменений в перечисленных системах органов при отклонениях формирования соединительной ткани. Этот факт подтвержден данными литературы о частом сочетании аномалий развития сердца с вегетососудистыми дистониями, аномалиями костно-суставной, мочевыделительной, желчевыводящей систем, хронической патологией желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, почек [3, 9, 24, 30, 34, 54, 70, 95, 121, 156, 162].

Описаны поражения сердечно-сосудистой системы при СТД, которые ведут к нарушению центральной гемодинамики, среди них анатомические изменения клапанов сердца – пролапсы клапанов, нарушение длины и разрывы хорд, расширение аорты, легочной артерии и др. [30, 54, 95, 102, 115, 121, 130, 156, 162, 206]. При гистологических, гистохимических и электронно-микроскопических исследованиях у пациентов с СТД исследователи обнаружили уменьшение размеров мышечных волокон поперечно-полосатых мышц. Аналогичные изменения происходят и в сердечной мышце, что приводит к снижению сократительной способности миокарда [75], а это в свою очередь является одним из патогенетических механизмов развития АГ.

Вегетативные отклонения у пациентов с СТД обосновывают влиянием гипоталамуса на синтез коллагена [29, 48, 77]. Стимуляция задней доли гипоталамуса приводит к увеличению в крови глюкокортикоидов, которые угнетают биосинтез полимеров в соединительной ткани. Гипоталамус является одним из звеньев интеграционных систем и его специфическая особенность –

нейрогуморальная координация. Тесная связь гипоталамуса с гипофизом и ретикулярной формацией манифестируется вегетативно-эндокринно-трофическими расстройствами [48, 86, 156].

Согласно данным последних исследований, было установлено, что у пациентов с ПАГ имеет место снижение минералкортикоидной, глюкокортикоидной и андрогенной функции надпочечников [89].

Таким образом, следует сделать вывод о схожести гормональных нарушений при ПАГ и СТД, что может подтверждать взаимосвязь СТД и ПАГ.

Приведенные литературные данные свидетельствуют о ряде патогенетических механизмов СТД, которые могут лежать в основе ПАГ, таких как диспластическая кардиопатия, изменения в сердечной мышце, нарушение функции гипоталамуса. Существует непосредственная связь ПАГ и СТД, но исследований, направленных на подтверждение и исключение взаимосвязи АГ и НСТД до настоящего времени практически не проводилось.

Существенная роль в развитии ПАГ у детей отводится неблагоприятным факторам, воздействующим на плод в антенатальном периоде. У беременных, страдающих АГ, возрастает частота раннего токсикоза, угрозы прерывания беременности, гестоза и фетоплацентарной недостаточности. Проявления последней находят свое отражение в нарушениях маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, в снижении реактивности сердечно-сосудистой системы плода. Исследователи приводят данные о нарушениях белоксинтезирующей функции плаценты у матерей с АГ. Все эти неблагоприятные факторы способствуют формированию перинатальной гипоксии плода [66, 76, 100, 135, 149]. Дети, родившиеся от матерей с АГ, имеют отклонения, приводящие к нарушению метаболизма, гипоксическим и ранним ишемическим изменениям кардиомиоцитов, что впоследствии ведет к несостоятельности миокарда и способствует формированию АГ [58, 59, 98, 127, 200].

По результатам последних исследований, последствия ишемического поражения в результате натальной травмы надсегментарных структур и их связей

со спинальным симпатическим сегментарным аппаратом, регулирующим сосудистый тонус, являются основой для формирования АГ [14, 18, 123, 126, 192].

Перспективным в последнее время является изучение функции эндотелия в регуляции АД. Эндотелий вырабатывает большое количество важнейших биологически активных веществ, поэтому в настоящее время его по праву называют гигантской паракринной железой организма [147, 170].

Эндотелий синтезирует вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота (NO), простациклин, брадикинин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин Е2), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1, ангиотензин II, серотонин, простагландин F2α, лейкотриены С4, Д4, тромбоксан А2), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [17, 91, 92, 165, 207].

Уровень АД, согласно данным научной литературы, определяется балансом вазоконстрикторных и вазодилататорных влияний на гладкомышечные волокна стенки сосудов [171, 210, 220], таким образом, эндотелий является не только селективным барьером, но и ключевым звеном в регуляции вазомоторного тонуса [182, 164].

Можно выделить 3 главных стимула, которые вызывают гормональную реакцию эндотелиальной клетки: 1) изменение скорости тока крови; 2) медиаторы, вырабатываемые тромбоцитами (АДФ, тромбин, серотонин); 3) циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (эндотелин, катехоламины, ацетилхолин, брадикинин, гистамин, вазопрессин) [17, 147].

В физиологических условиях в ответ на перечисленные выше стимулы клетки эндотелия реагируют повышением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению сосудистой стенки. Ведущим среди этих факторов является оксид азота (NO), который обеспечивает вазодилатацию, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, оказывающий антиапоптическое, антиоксидантное, антипролиферативное и антитромботическое действие [17, 92]. Впервые об оксиде азота как о веществе, синтезируемом эндотелиальными клетками и влияющем на миоциты, было заявлено в 1980 г. в статье R. F. Furchgott и J. W. Zawadzki, где авторы описали релаксацию кусочков аорты с неповре-

жденным эндотелием в ответ на воздействие ацетилхолина. Вещество назвали эндотелийзависимым релаксирующим фактором (EDRF) [185], которое R. V. J. Palmer et al. впоследствии [213] идентифицировали как NO [93].

Оксид азота синтезируется с помощью NO-синтазы из L-аргинина [8, 21]. В синтезе NO участвует также ацетилхолин, который стимулирует рецепторы на мембранах клеток эндотелия [194, 184]. В гладкомышечных клетках NO с помощью гуанилатциклазы превращается в циклический гуанозинмонофосфат, который приводит к вазодилатации, в том числе и коронарных артерий [21, 166].

Синтез оксида азота осуществляется при участии одноименной NO-синтазы (NOS), которая имеет три изоформы: нейрональную, индуцируемую и эндотелиальную [93, 209]. Все изоформы NOS катализируют продукцию NO, но каждая из них имеет свои особенности и функции. Их делят на конститутивную и индуцибельную синтазы NO.

Конститутивная NOS находится в клетке и зависит от концентрации кальция и кальмодулина, стимулирует выделение ограниченного количества NO на короткий срок в ответ на рецепторную и физическую стимуляцию, существенно теряет активность при снижении уровня свободного кальция и максимально активна при его концентрации 1 ммоль. NO, который образуется под влиянием cNOS, выполняет функцию переносчика в ряде физиологических реакций [17, 21, 157, 174].

Индуцибельная NOS (iNOS) экспрессируется в клетках эндотелия при патологических процессах, индуцируется эндотоксинами, механическим повреждением стенки сосудов и медиаторами воспаления [8, 52, 129]. Ее функциональная активность не зависит от поступления ионов кальция в клетку, а ее активация сочетается увеличением генной транскрипции [8, 17, 21, 52, 129].

Синтез NO, контролируемый iNOS, может меняться, достигая максимальных значений, и сохраняется более продолжительный период времени. Именно

iNOS и продуцирующийся под ее влиянием NO играют главную роль в механизмах повышения АД, изменении интенсивности перекисного окисления липидов, в формировании и персистировании патологических состояний [17, 68].

NO является локальным тканевым гормоном, регулирующим сосудистый тонус, и одним из основных факторов, контролирующих кровоток и АД [208, 222].

Действие NO на сердечно-сосудистую систему не ограничивается вазомоторной функцией. В сердце NO усиливает релаксацию желудочков и увеличивает диастолическую растяжимость через возрастание внутриклеточной концентрации цГМФ [93, 214].

Кроме того, установлено, что NO может выполнять роль нейротрансмиттера, который взаимодействует с так называемыми неадренергическими-минехолинергическими нейронами (NANC-нейронами). Такой тип нейронов-представляет третий тип нервной системы, наряду с холин- и норадренергическими проводниками вегетативной нервной системы и получил название нитринергических. Они обнаружены в сердце, желудочно-кишечном тракте и дыхательных путях, где обеспечивают иннервацию сосудистой и внесосудистой гладкой мускулатуры [218]. Стимуляция NANC-нейронов ведет к продукции ими NO, который через цГМФ может вызвать бронходилатацию [104] либо глубокую релаксацию артериальных сосудов, адаптивное расслабление желудка, гладкомышечных волокон нижней части пищевода и двенадцатиперстной кишки, а также циркулярной мышцы тонкой кишки, что регулирует перистальтику кишечника [93, 189, 199].

Известно, что одна из ведущих ролей в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др.) принадлежит эндотелиальной дисфункции (ЭД) [78, 167, 174, 183, 224]. Существуют мнения, что развитие эндотелиальной дисфункции обусловлено недостаточным синтезом или биодоступностью оксида азота [184], либо с дисба-

лансом между продукцией вазодилатирующих, антипролиферативных, ангиопротективных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, пролиферативных, протромботических факторов – с другой [17, 52].

В настоящее время ЭД рассматривают как состояние эндотелия, связанное со сниженной продукцией оксида азота. Это обосновано тем, что оксид азота регулирует практически все функции эндотелия и очень чувствителен к повреждению [153].

Основными механизмами в развитии ЭД являются оксидативный стресс [186], синтез активных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, ангиотензин II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию NO [195]. Кроме названных факторов ЭД вызывают: 1) гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; 2) артериальная гипертензия; 3) спазм сосудов; 4) сахарный диабет и гипергликемия; 5) курение; 6) частые стрессовые ситуации; 7) ишемия; 8) возраст [17, 91].

Таким образом, следует подчеркнуть роль эндотелия как структуры, регулирующей уровень АД посредством синтеза оксида азота, который контролирует сосудистый тонус. Но действие оксида азота на сердечно-сосудистую систему не ограничивается гладкомышечными клетками сосудов, NO влияет непосредственно и на клетки миокарда, вызывая дилатацию желудочков, и усиливает диастолическую растяжимость [141, 160]. Следует подчеркнуть системное влияние на организм NO в связи с его воздействием как нейротрансмиттера.

Вопросы, касающиеся состояния эндотелиальной функции при АГ, в литературе представлены недостаточно [46, 103, 113, 179], хотя, безусловно, влияние дисфункции эндотелия на формирование заболевания очевидно.

В ходе немногочисленных исследований состояния эндотелия при ПАГ [103] выявлено, что эндотелийзависимая вазодилатация у молодых женщин с первичной АГ достоверно ниже, а чувствительность эндотелия к факторам кардиоваскулярного риска выше, чем у лиц того же пола и возраста, имеющих нормальный уровень АД.

И. В. Леонтьева [89] выделяет три теории возникновения АГ: конституционально-эндокринную, вегетативную, гуморальную.

Конституционально-эндокринная теория объясняет снижение АД первичным понижением сосудистого тонуса, связанного с гипофункцией надпочечников. В ходе исследований было выявлено снижение минералкортикоидной, глюкокортикоидной и андрогенной функции надпочечников при АГ. У детей младшего школьного возраста, страдающих этим заболеванием, установлено снижение глюкокортикоидной, а у старших школьников – глюкокортикоидной и минералкортикоидной активности надпочечников [89].

Формирование АГ, согласно вегетативной теории, связано с повышенной функцией холинергической и снижением адренергических систем. Известно, что у большинства пациентов с АГ определяется повышение концентрации ацетилхолина и снижение катехоламинов в плазме крови и суточной моче. Установлено, что недостаточная продукция катехоламинов и их предшественников обуславливает снижение диастолического и среднего АД. Неустойчивость продукции этих нейромедиаторов присуща детям в пубертатном периоде. Снижение продукции катехоламинов, а также кортикостероидной активности ограничивает возможность обеспечения стрессовых ситуаций, т. е. функционирования систем быстрого реагирования. Сниженная функция симпатико-адреналовой системы ведет к неустойчивости показателей мозговой и центральной гемодинамики, нарушает внешнее дыхание, снижает коэффициент утилизации кислорода. В ходе современных исследований доказано, что в патогенезе АГ помимо снижения тонуса симпатико-адреналовой системы важное значение имеет изменение чувствительности альфа- и бета-адренорецепторов к нейромедиаторам [1, 12, 23,65, 89, 123, 154, 192].

Вегетативный механизм снижения общего периферического сосудистого сопротивления у детей и подростков, по мнению многих ученых, является наиболее значимым [32, 88, 89, 105]. Взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы определяет адекватность ее влияния на функциональные системы организма, и прежде всего на работу сердца и тонус сосудов.

При вегетативных нарушениях отмечается рассогласование отделов вегетативной нервной системы. Возможно развитие как однонаправленных (компенсация), так и разнонаправленных (декомпенсация) изменений функционирования. Однонаправленные изменения функционирования симпатического и парасимпатического отделов проявляются умеренными вегетативными расстройствами на фоне лабильности тонуса сосудов. Разнонаправленная активность симпатического и парасимпатического отделов характеризуется максимальной выраженностью, манифестацией клинических проявлений, в том числе мышечных и сосудистых дискинезий [83].

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что для АГ свойственна раскоординация активности двух отделов вегетативной нервной системы с выраженным преобладанием парасимпатического. Низкая активность симпатоадреналовой системы способствует снижению тонуса прекапилляров-артериол, являющегося ведущим гемодинамическим фактором снижения АД [79].

Нейрогенная теория возникновения АГ объясняет нарушение нейрогенного пути регуляции АД, обусловленное изменением нейродинамических процессов в коре головного мозга. Итогом является нарушение баланса возбуждения и торможения в подкорковых вегетативных центрах и коре в пользу последних. В результате этого развиваются гемодинамические нарушения, главным из которых является дисфункция капилляров и снижение общего периферического сопротивления [31, 89]. В ответ на формирующиеся функциональные нарушения развиваются компенсаторные механизмы, при этом повышается минутный и ударный объем крови [2, 11, 146, 160]. Изменения нейродинамики у пациентов со стабильной АГ характеризуются нарушением в виде ослабления возбуждения и превалирования торможения, дисфункцией верхних отделов ствола мозга, нарушением взаимодействия коры головного мозга, лимбического отдела, сосудодвигательных центров гипоталамуса и продолговатого мозга [23, 65, 89, 118, 152, 191].

Согласно гуморальной теории, АГ связана с повышением уровня простагландинов серии А и Е, кининов, изменением уровня серотонина и его метаболитов в плазме крови. По данным литературы, снижение системного АД происходит при активации антигипертензивных гомеостатических механизмов. Среди них важное значение имеют активность калликреин-кининовой системы, почечная экскреция ионов натрия, продукция допамина, барорецепторы аорты и магистральных артерий, натрийуретических пептидов А, В, С; простагландины Е2 и I2, таурин, оксид азота, адреномедулин [89].

В ходе последних исследований выявлена повышенная активность калликреин-кининовой системы у пациентов с ПАГ, которая обуславливает депрессорные механизмы ее развития. Выявлена связь между содержанием калликреина и повышенным тонусом периферических сосудов [87].

При ПАГ выявлен дисбаланс соотношений антагонистически действующих фракций депрессорных простагландинов, что влечет за собой увеличение их депрессорных влияний и снижение резервных возможностей симпатоадреналовой системы [18, 47, 119, 163, 190].

Кроме того, в последних исследованиях выявлены снижение функциональной активности щитовидной железы и нарушение периферического метаболизма ее гормонов, нарушение гомеостаза кальция, дисфункция коры надпочечников, увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со снижением концентрации натрия в плазме [18, 20, 47, 74, 154, 163, 190, 191].

Предполагают, что в основе формирования гипотензии лежит понижение активности сосудодвигательного центра, снижение систолического выброса, минутного объема кровообращения, понижение венозного давления, периферического и сосудистого сопротивления. Выявлены изменения макрореологических свойств крови при ПАГ: заметно более высокая вязкость крови, плазмы и гематокрита, которые являются компенсаторными механизмами для обеспечения эффективной фильтрации и доставки веществ в ткани в условиях пониженного давления [47, 57].

Кроме изложенных выше теорий патогенеза ПАГ, ряд авторов [153, 160] предполагает одной из ведущих в ее патогенезе роль дизонтогенетических признаков нарушения строения соединительных артерий артериального круга большого мозга, выявляемых методом магнитно-резонансной ангиографии и ультразвуковой доплерографии у взрослых пациентов с идиопатической артериальной гипотензией в 4–5 раз чаще, чем в контрольной группе.

Рядом исследователей подчеркивается роль характерологических особенностей личности и высказываются предположение, что АГ и депрессивные состояния представляют собой одно заболевание [134].

Некоторые ученые к эндогенным факторам формирования АГ относят и личностные особенности детей [138]. Одни из последних исследований были посвящены семейным факторам развития АГ у детей. В процессе изучения был отмечен высокий уровень тревоги у родителей детей с АГ, нарушения семейного воспитания, отношений между родителями и детьми. Таким образом, сделан вывод, что структура личности родителей, неправильное семейное воспитание могут стать источником психологического напряжения ребенка, влиять на его личностные особенности и участвовать в формировании АГ [139].

Отдельные авторы рассматривают ПАГ как первичную патологию клеточных мембран. Для ПАГ характерна систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) в виде удлинения времени механической систолы, обуславливающая снижение мощности его сокращений. При этом ЛЖ выбрасывает в аорту обычный объем крови, однако этот процесс более длительный, чем в норме. При ЭКГ-исследовании выявляется удлинение интервала QT, то есть электрической систолы желудочков, на этом основании удлинение механической систолы ЛЖ исследователи связывают с замедлением поступления ионов калия и натрия через мембрану кардиомиоцитов [108].

Анализ литературных данных свидетельствует о возрастающем интересе исследователей к проблеме АГ у детей и лиц молодого возраста в связи с неблагоприятным прогнозом данного состояния как предшественника многих сердечно-сосудистых заболеваний, способствующего инвалидизации и сни-

жению качества жизни трудоспособного населения. Полученные знания о патогенетических механизмах АГ остаются разрозненными и несистематизированными, отсутствует общепринятая современная классификация данного состояния. Тем не менее к сегодняшнему дню получено значительное количество данных, на основании которых можно сделать вывод об АГ как о мультифакториальном заболевании, в основе которого лежат как эндогенные, так и экзогенные средовые факторы. В связи с открытием новых механизмов, влияющих на состояние центральной гемодинамики (ЦГД), таких как СТД и эндотелиальная дисфункция, необходимо углубленное изучение влияния этих факторов на возникновение и развитие АГ с целью разработки мер по раннему выявлению, профилактике и лечению данного состояния.

1.2. Состояние системной гемодинамики у детей с артериальной гипотензией

Общее периферическое сопротивление сосудов и минутный объем кровотока (МОК) тесно связаны между собой. Последний определяется как состоянием хроно- и инотропной функции сердца (гомеометрическая регуляция), так и изменениями тонуса венозных и/или артериальных сосудов (гетерометрическая регуляция). Главную роль в изменениях насосной функции сердца играет автономное звено нервной системы. Изменения сосудистого тонуса при АГ затрагивают как артериальное, так и венозное звено. ОПСС складывается из сопротивлений, оказываемых току крови артериальными стенками в разнообразных сосудистых бассейнах, которые не всегда имеют однонаправленный характер. Значение тонуса вен в динамике АД в основном обусловлено величиной венозного возврата крови к сердцу. Около 80% всей циркулирующей крови находится в венозном русле, вследствие чего даже

незначительное изменение тонуса вен сопровождается изменением венозного возврата крови к сердцу с соответствующим изменением сердечного индекса [25].

Исследования С. А. Абакумова (1997) [1] показали, что у пациентов с нейроциркуляторной гипотензией при различных формах заболевания наблюдается гемодинамическая разнородность с противоположными изменениями показателей.

Согласно данным Ю. М. Белозерова (2004) [12], у детей с ПАГ достоверно чаще по сравнению со здоровыми выявляется гиперкинетический тип кровообращения на фоне парасимпатического исходного вегетативного тонуса, гиперсимпатикотоническая реактивность и нерациональное вегетативное обеспечение физической и умственной деятельности.

По данным других авторов [124], у детей с ПАГ преобладал эукинетический тип гемодинамики. Сердечный индекс был сниженным, а ОПСС оказалось выше при всех типах гемодинамики по сравнению с идентичными возрастными значениями в контрольной группе. Характерным для детей с ПАГ было более частое по сравнению со здоровыми обнаружение гипокинетического типа, с физиологических позиций являющегося более неблагоприятным из-за сниженной средней величины объемного кровотока на фоне увеличенного ОПСС. Повышение ОПСС, характерное для всех типов гемодинамики у детей с ПАГ, при гипо- и эукинетическом вариантах достигало статистически значимых различий по сравнению с контролем. Наименее выраженным было различие величины сердечного индекса при гиперкинетическом типе у детей с ПАГ всех возрастных групп, наиболее значительным – при гипокинетической установке кровообращения.

В. И. Маколкин и др. (2001) [146] указывает, что, несмотря на выявление всех типов центральной гемодинамики, у детей с ПАГ отмечается преобладание гипо- и эукинетического (32,5%) типов. Среди подростков 12–15 лет

со стабильной АГ гипокинетический вариант выявлялся у половины (48,9%). Сердечный индекс был сниженным, а ОПСС повышенным у пациентов всех возрастов в сравнении с аналогичными контрольными значениями. Отмечено, что при стабильном варианте преобладает гипокинетический, при лабильном – гиперкинетический тип кровообращения. Относительно повышенное ОПСС у пациентов с ПАГ рассматривается как компенсаторное влияние, связанное с повышением сосудистого тонуса в ответ на сниженный МОК и объемную скорость кровотока [47, 119].

И. В. Петрова [123] на основании изменений тонуса сосудов и системной гемодинамики выделяет патогенетические формы АГ: артериальная – с преимущественным снижением артериолярного тонуса; венозная, характеризующаяся существенным снижением венозного тонуса и артериолярно-венозная, с низкими показателями тонуса артериол и вен, ударного и минутного объемов крови. Величина венозного и артериального тонуса может служить критерием тяжести и адекватности терапии.

При изучении ЦГД и сократительной способности ЛЖ при АГ [108] выявлено, что для ПАГ характерна систолическая дисфункция ЛЖ в виде растянутой по времени механической систолы, обуславливающая снижение мощности его сокращений. При этом величины ударного объема (УО) ЛЖ и МОК существенно не изменены, что позволяет охарактеризовать систолу с такими показателями, как «вялая систола». При этом ЛЖ выбрасывает в аорту обычный объем крови, однако во времени этот процесс растянут в большей степени, чем в физиологических условиях.

По данным ряда исследователей, выявлена неустойчивая насосная функция сердца и гипотонус периферических сосудов, влияние вегетативной нервной системы на ЦГД у детей с ПАГ [137].

Таким образом, в настоящее время накапливаются знания об изменении ЦГД у детей с артериальной гипотензией, однако эти знания противоречивы и немногочисленны, что дает основания к дальнейшему их изучению. Столь же

противоречивы суждения о гемодинамических профилях этих больных. Одно из основных нарушений при АГ у детей можно определить как значительное повышение ОПСС при сниженном сердечном индексе вследствие систолической дисфункции ЛЖ в виде удлинения времени механической систолы, обусловливающей снижение мощности его сокращений.

1.3. Организация лечебно-профилактической помощи детям с пониженным артериальным давлением

Лечение АГ направлено на нормализацию АД. Принимать решение относительно терапии необходимо только после установления причины, поскольку вторичная гипотония – это лишь симптом основного заболевания и не является основной ее целью [79].

При АГ нейровегетативного генеза (наиболее часто встречающийся вариант) терапия включает как мероприятия по нормализации АД, так и меры по регуляции вегетативного тонуса. Основными направлениями лечения являются:

1. Нормализация вегетативного тонуса.
2. Исключение привычных интоксикаций (курение, употребление алкоголя и наркотических средств) и сведение к минимуму неблагоприятных воздействий окружающей среды [79].

Терапия АГ включает немедикаментозные и медикаментозные методы. Показанием к немедикаментозному лечению является лабильное течение АГ с легкими или умеренными проявлениями вегетативной дисфункции. При стойкой гипотонии, выраженном вегетативном дисбалансе и продолжительном течении необходимо сочетание немедикаментозных методов и рациональной фармакотерапии [79].

Немедикаментозная терапия включает в себя комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий, среди которых:

- нормализация режима дня: грамотное сочетание физической и умственной нагрузок; полноценный ночной сон не менее 8–10 часов с приподнятым головным концом, что стимулирует продукцию прессорных аминов [88]. Известно, что именно сон синхронизирует биоритмы организма, в частности биоритмы активности сердечно-сосудистой системы, парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы [63];
- сбалансированное питание, приоритетной является пища, содержащая достаточное количество соли, воды, пряностей и специй (различные маринады). Среди рекомендуемых продуктов молоко, кефир, мясо (свинина и говядина, сало), греча, горох, сливочное масло, черный хлеб, колбасы, сыры, черный чай, кофе, шоколад [67, 79];
- витаминотерапия, связанная с повышенной потребностью и дефицитом необходимых витаминов и микроэлементов в детском и подростковом возрасте независимо от характера питания и времени года, которую назначают в виде витаминно-минеральных комплексов. При преобладании парасимпатического типа вегетативной нервной системы подросткам рекомендовано назначение препарата Мульти-табс Актив, в состав которого, кроме витаминов и минералов, входит растительный адаптоген – экстракт корня женьшеня. В период адаптации к физическим и психоэмоциональным нагрузкам, преодолении стрессов допустимо назначение более высоких доз минералов и витаминов, но не превышающих возрастные нормы. Известно, что при доминировании парасимпатических влияний значительно повышается потребность в витаминах группы В [14], обладающих при комплексном применении метаболическим, нейротрофическим действием и нормализующим эффектом на сосудистый тонус. Согласно литературным данным, возможно использование для лечения детей с

АГ некоторых пищевых биологически активных добавок (В-каротин, хасон, винибис и др.) [82]. Они улучшают метаболизм кардиомиоцитов, обладают высокой антиоксидантной активностью, нормализуют гемодинамику и АД, купируют боли в сердце;

– разнообразные виды психотерапии, выбор которых связан с фоновым состоянием (индивидуальная, семейная, групповая; игровая и др.). Психотерапия позволяет повысить толерантность к травмирующим психоэмоциональным факторам [12, 79];
– лечебный массаж, при ваготонии эффективен общий массаж, массаж кистей рук, шейно-воротниковой зоны, икроножных мышц [79];
– водолечение (гидротерапия) в виде обтирания, обливания, прохладного дождевого душа, подводного душа-массажа (джакузи), лечебных ванн с тонизирующими растительными добавками (настой белокопытника, эфирные масла апельсина, смородинового, березового листа; базилика, розмарина и др.), радоновых, жемчужных, солеохвойных ванн, бальнеотерапии (применение ванн с природной минеральной водой). Основой терапевтического эффекта перечисленных процедур является тонизирующее воздействие на рецептурный аппарат кожи, иммунную систему и тонус сосудов [79, 120];
– иглорефлексотерапия, в основе терапевтического действия которой лежит нормализация нейровегетативных взаимодействий, улучшение микроциркуляции и, соответственно, восстановление обеспечения тканей кислородом. Современным эффективным методом иглорефлексотерапии является термопульсация, в основе которой лежит воздействие инфракрасным излучением на биологически активные точки [79];
– физиотерапия. При АГ эффективны процедуры, способствующие нормализации тонуса сосудов: электрофорез по Вермелю на воротниковую зону с растворами кофеина, мезатона, бромкофеина, электросон с подобранной частотой импульсов [79, 105].

В последние годы разрабатываются новые методики физиотерапевтического лечения вегетативных нарушений с помощью полупроводниковых лазерных аппаратов «Мильта» и «Мустанг 021». В основе лечебного эффекта лежит использование сочетания электромагнитных волн красного (1 – 0,63 мкм) и инфракрасного диапазонов (1 – 0,89 мкм) в магнитном поле от 25 до 50 мТл, с воздействием на биологически активные точки, внутренние органы, паравертебральные области, сосуды и зоны Захарьина – Геда. Однако применение лазеротерапии при ПАГ должно быть осторожным, направленным на повышение сосудистого тонуса (воздействие на биологически активные точки, надпочечники, небные миндалины, избегая паравертебральной воротниковой зоны) [161];

– ароматерапия (лечение ароматами), которая оказывает непосредственное воздействие на сердечно-сосудистую систему, нервно-психическую сферу и обладает противовоспалительным и антисептическим эффектами. При АГ эффективны ароматические эфирные масла аниса, апельсина, розмарина, мускатного шалфея, базилика, чабреца, гвоздики, которые оказывают тонизирующее действием на сосудистую стенку, повышают АД, улучшают кровообращение. Корригируя активность нервной системы, перечисленные эфирные масла повышают физическую и умственную активность, купируют нервное напряжение, раздражительность, чувство тревоги и страха [79, 128].

В последнее время разработаны и активно внедряются в практику новые физиотерапевтические способы лечения нейроциркуляторной дистонии, такие как «инфитотерапия», назосимпатикотерапия, транскраниальная анальгезия, аппаратные методы психологической коррекции «Релана», «Астра» [7, 56, 106, 155].

Показанием к назначению медикаментозной терапия при АГ является отсутствие эффекта от комплекса немедикаментозных мероприятий. Назначе-

ния зависят от клинических симптомов и этиологических факторов, вызвавших вегетативную дисфункцию.

Применяются следующие группы лекарственных препаратов:

– стимуляторы центральной нервной системы;
– растительные адаптогены;
– антидепрессанты и транквилизаторы;
– холинолитики;
– ноотропные препараты;
– церебропротекторы;
– препараты, улучшающие тканевой обмен, антиоксиданты;
– мочегонные.

Начинают медикаментозное лечение АГ с адаптогенов – лекарственных препаратов, которые стимулируют активность центральной нервной системы и симпатического отдела вегетативной нервной системы. Растительные адаптогены, которые обладают адреномиметическим действием, назначают при вялости, сонливости, апатии, недостаточной умственной работоспособности, сопровождающихся цефалгиями, головокружением, синкопальными состояниями. Патогенетической основой этих средств является регуляция взаимодействия между процессами торможения и возбуждения в коре и подкорковых вегетативных центрах, повышение тонуса сосудов и мышц, активизация работы внутренних органов. К таким растительным средствам относятся: лимонник, элеутерококк, аралия, левзея, женьшень, радиола розовая (золотой корень), заячья капуста, заманиха, листья и кора лещины, татарник. Наиболее эффективным для детей с АГ является корень солодки [79].

Стоит отметить, что адаптогены назначают с осторожностью при нарушениях ритма сердца, для некоторых имеются ограничения по возрасту и противопоказания (повышенная кровоточивость, судорожный синдром, гиперкинезы) [79].

В лечении АГ кроме адаптогенов используются препараты, стимулирующие центральную нервную систему. Показанием для их применения является выраженная астения, сочетающаяся с цефалгиями, головокружениями, ортостатической дисрегуляцией, синкопальными состояниями [89].

В педиатрической практике из медикаментозных препаратов наиболее эффективным считается гутрон (мидодрин) [89].

Гутрон – это α-адреномиметик. Действующее вещество мидодрин оказывает прямое α-симпатомиметическое действие. Выборочно стимулирует периферические α-адренорецепторы симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышает сосудистый тонус, увеличивает периферическое сопротивление в артериальном круге кровообращения, что в свою очередь повышает АД и предотвращает венозный застой при ортостатических нарушениях. Благодаря этому сохраняется объем циркулирующей крови и уровень АД, возрастает доставка кислорода к тканям, устраняются ортостатические нарушения: утренняя слабость, сонливость, головокружения [60, 89].

Аналогом гутрона является регултон (амезиния метилсульфат). Препарат предназначен для длительного лечения АГ, повышает патологически сниженное АД, стимулируя α- и β-адренорецепторы, нормализует регуляцию АД в вертикальном положении тела. Назначается взрослым и детям старше 12 лет [161].

Анксиолитики, антидепрессанты, большие транквилизаторы в педиатрии назначаются строго индивидуально, показания к их применению определяет психоневролог, исходя из клинических проявлений и результатов дифференциальной диагностики с нервно-психическими расстройствами. Подросткам с АГ при сниженной активности, повышенной усталости, апатии, нарушении сна, по мнению ряда авторов [100, 113], допустимо назначение зверобоя, который является природным антидепрессантом. В иных литературных источниках [89] приводятся рекомендации по применению у детей и подростков транквилизаторов активирующего действия (грандаксин, триоксазин).

Холинолитики обладают одновременно адрено- и холинолитической активностью, показаны при гипотонии, сопровождающейся нервозностью, нарушениями сна, дисфункцией синусового узла нейровегетативного генеза. Среди антихолинергических препаратов наиболее распространенное применение получил беллатаминал [134]. В основе его терапевтического действия лежит подавление активности центральных и периферических холин- и адренергических систем организма. Беллатаминал обладает успокаивающим действием на центральную нервную систему. Его аналогом является белласпон. Особыми показаниями к его применению является брадикардия [89].

Снижение памяти, недостаточная активность умственных процессов, незрелость мозговых структур по результатам электроэнцефалограммы является поводом для применения ноотропных препаратов [89], которые необходимы детям и подросткам с яркой клинической картиной вегетососудистой дистонии, в составе которой АГ является лишь частью обширного симптомокомплекса. Подобное состояние характерно для детей, перенесших тяжелую перинатальную энцефалопатию и имеющих резидуально-органические изменения центральной нервной системы. Ноотропы назначают с целью стимулирующего действия на несформированные когнитивные функции головного мозга (речь, внимание, память, контроль психической деятельности). Кроме того, подобные средства благотворно влияют на обменные процессы в центральной нервной системе и способствуют созреванию тормозных и регуляторных систем мозга [49, 79, 89]. К эффективным представителям относятся ноотропил или пирацетам, аминалон, фенибут, пиридитол или энцефабол, церебролизин и гопантеновая кислота [49, 89, 145].

Цереброваскулярные препараты предназначены для нормализации кровообращения и микроциркуляции головного мозга у детей и подростков, имеющих в анамнезе травму головного мозга, перинатальную патологию с формированием вегетативной дисфункции с выраженной и устойчивой клинической картиной гипотонии. Из этой группы при гипотонии эффективно применение винпоцетина и циннаризина [79].

К эффективным препаратам многокомпонентного действия относятся актовегин, который улучшает мозговое кровообращение, обладает нейрометаболическим действием, и средства растительного происхождения – гинкго билоба, оксибрал [79].

В ходе последних исследований [60] у больных с ПАГ показало эффективность лечение при сочетании кавинтона и тавегила (супрастина, диазолина). Кавинтон улучшает кровоток в мозговых сосудах, улучшает деформируемость эритроцитов. Антигистаминные препараты повышают тонус венозных сосудов и снижают проницаемость сосудистой стенки. Длительный прием кавинтона и тавегила способствует улучшению самочувствия и снижению интенсивности и частоты головных болей и вестибулопатий [161].

Антиоксидантные средства используются для снижения активности перекисного окисления липидов, стабилизации и восстановление проницаемости клеточных мембран, повышения энергообеспечения клеток, нарушенных при вегетативной дисфункции [79].

Данные научной литературы демонстрируют наличие явной связи вегетативного дисбаланса с повреждением мембран клеток и развитием энергодефицита клеток, срывом их функционирования, особенно в условиях хронического стресса [79, 106, 109].

В настоящее время препаратов, обладающих антиоксидантным действием, достаточно много. К ним относятся жирорастворимые витамины А, Е; средства растительного происхождения; янтарная кислота в комплексе с лимонной и др. [79].

В последнее время одним из важных направлений в лечении больных с вегетативными расстройствами является использование энерготропных препаратов на основе коэнзима Q_{10} и L-карнитина.

L-карнитин участвует в окислении жирных кислот до ацетилкоэнзима А с последующим образованием АТФ.

Коэнзим Q_{10} является коферментом и относится к группе убихинонов или бензохинонов. Его основные функции – участие в процессе образования

энергии в форме молекул АТФ и антиоксидантная активность. Коэнзим Q_{10} входит в состав мембран митохондрий и является обязательным компонентом терминальной дыхательной электронно-транспортной их цепи, осуществляя активный перенос электронов в полиферментной системе митохондрий и обеспечивая взаимосвязь между электронным транспортом и процессом окисления жирных кислот. В отличие от других антиоксидантов, он регенерируется ферментной системой организма, при этом его антиоксидантная активность превышает более чем в 2 раза активность стандартного комплекса витаминов-антиоксидантов. Обращает на себя внимание и тот факт, что он способен восстанавливать антиоксидантную активность других естественных антиоксидантов, например витамина Е [5, 6, 29, 151]. Существуют исследования, доказывающие эффективность применения энерготропных препаратов при кардиальной патологии [97].

Мочегонные препараты назначаются при наличии синдрома внутричерепной гипертензии. Эффективным представителем данной группы является диакарб, который обладает слабым диуретическим эффектом и уменьшает продукцию спинномозговой жидкости [89].

Проблема головной боли у пациентов с АГ привлекает пристальное внимание исследователей с учетом ее достаточного удельного веса в структуре всех видов головной боли. С учетом патогенетического механизма болевого синдрома в качестве препарата для лечения таких пациентов ряд исследователей выдвигает препарат номигрен [107]. Наличие венозной дистонии объясняет назначение пациентам с АГ эуфиллина, инстенона [19, 20].

В комплекс лечебных мероприятий у взрослых с декомпенсированными формами ПАГ, а также у беременных с ПАГ рекомендуется включать гипербарическую оксигенацию [33, 160], короткие курсы которой при малых избыточных давлениях улучшают обеспечение тканей кислородом, нормализуют процессы перекисного окисления липидов, улучшают гемодинамику и функциональное состояние сосудов.

У взрослых пациентов с ПАГ применяется методика тренировки коммуникативных артерий артериального круга большого мозга [111, 161]. Для взрослого населения разработан ряд профилактических мероприятий, направленных на поддержание адаптации [161].

Таким образом, изучив литературные данные о лечении АГ у детей и подростков, можно сделать вывод, что в настоящее время разработаны некоторые методы. Однако они носят в основном симптоматический характер, при этом отсутствует системный патогенетический подход к лечению АГ в зависимости от течения и степени тяжести.

Несмотря на возрастающий интерес к данному состоянию, не разработаны меры профилактики АГ у детей и подростков, а аналогичные меры у взрослых носят общий характер. Последовательный, комплексный, этиопатогенетический, индивидуальный подход к терапии АГ с богатой клинической симптоматикой позволит контролировать ее течение, предупредить прогрессирование и способствовать улучшению качества жизни в детском и подростковом возрасте.

Глава 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

Исследование было организовано в 3 этапа. На первом этапе была изучена распространенность артериальной гипотензии в детской популяции, для чего был проведен анализ АД у школьников 10–15 лет, учащихся гимназии № 24 города Люберцы Московской области. С учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения всем детям проводилось трехкратное измерение АД и сравнение этих показателей с центильными таблицами И. Н. Ильченко (1986). Низким для соответствующего возраста и пола считалось АД ниже десятого процентиля (табл. 1, рис. 1).

Осмотрен 431 подросток, из них 214 (49,6%) мальчиков и 217 (50,4%) девочек. Всего выявлено 48 (11,14%) детей с артериальной гипотензией. Несколько чаще артериальная гипотензия встречалась у девочек (33 – 7,66%), реже – у мальчиков (15 – 3,48%). Наибольшая распространенность заболевания была выявлена как у мальчиков, так и у девочек в возрасте 11–13 лет. Второй пик увеличения частоты артериальной гипотензии у девочек отмечен в возрасте 15 лет, что, вероятно, связано с гормональными перестройками.

На втором этапе исследования был проведен анализ анте-, пери- и постнатального развития пациентов, находящихся на лечении в детском кардиоревматологическом отделении ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» и в дневном стационаре поликлинического отделения № 1 МУЗ «Люберецкая районная больница № 3», проведена оценка их соматического статуса и особенностей течения АГ.

Таблица 1

Распространенность артериальной гипотензии в детской популяции в зависимости от возраста и пола

Пол	Возрастные группы	Число детей данного возраста	Доля в общем числе, %	Дети с АГ	
				абс.	%
Мальчики	10 лет	25	5,8	2	0,
	11 лет	48	11,1	4	0,9
	12 лет	35	8,1	3	0,7
	13 лет	38	8,8	3	0,7
	14 лет	26	6,1	2	0,5
	15 лет	42	9,7	1	0,2
Итого мальчиков		214	49,6	15	3,48
Девочки	10 лет	18	4,2	2	0,5
	11 лет	48	11,2	12	2,8
	12 лет	37	8,6	5	1,2
	13 лет	36	8,4	3	0,7
	14 лет	32	7,4	4	0,9
	15 лет	46	10,6	7	1,6
Итого девочек		217	50,4	33	7,66
Итого		431	100	48	11,14

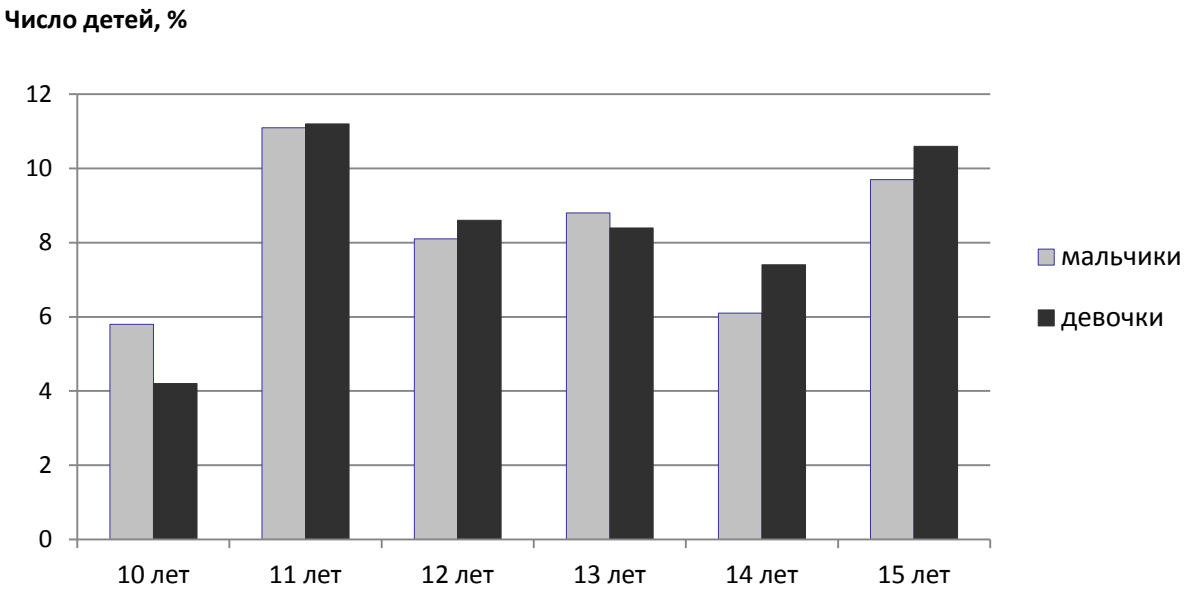


Рис. 1. Распространенность артериальной гипотензии в детской популяции в зависимости от возраста и пола

В обследование включались дети 10–15 лет, имеющие симптомы вегетативной дисфункции и снижение АД.

Критериями отбора в опытную группу были:

– исключение вторичного генеза АГ (детям проводились лабораторные обследования согласно стандартам ведения основного заболевания, послужившего причиной поступления ребенка в стационар, по показаниям для консультации привлекались специалисты – отоларинголог, невролог, окулист, эндокринолог).
– артериальное давление ниже 10 процентиля согласно центильным таблицам И. Н. Ильченко (1986).

На этом этапе из исследования были исключены дети с вторичным генезом АГ и сформирована группа наблюдения в количестве 109 человек. Мы разделили наблюдаемых на 3 группы:

1 группа – пациенты, имеющие показатели АД ниже 5 процентиля;

2 группа – дети, имеющие показатели АД выше 5, но ниже 10 процентиля;

3 группа – подростки, имеющие показатели АД ниже 10 процентиля и фенотипические признаки НСТД. Для включения в данную группу были использованы критерии Э. В. Земцовского: наличие клинически значимого количества стигм дизэмбриогенеза (6 и более) и малых аномалий сердца без гемодинамически значимых нарушений [101]. У детей этой группы определялся уровень оксипролина в сыворотке крови [81].

Контрольную группу составили 12 здоровых детей соответствующего возраста,отбор которых проводился с помощью сбора анамнеза и выкопировки сведений из амбулаторных карт. Дети были отнесены к 1–2 группе здоровья по результатам профилактического осмотра с привлечением специалистов и не имели признаков острых заболеваний на момент обследования.

У всех родителей или официальных опекунов обследованных было получено добровольное информированное согласие на проведение исследований и гарантировано лечение выявленной патологии с доказанной эффективностью.

Методика исследования получила одобрение и утверждена этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (протокол № 6 от 8.06.2011 г.).

Сравнительная характеристика анамнестических особенностей и клинических проявлений в зависимости от степени снижения АД и наличия сопутствующих фенотипических признаков НСТД у детей с первичной АГ представлена в таблицах 2–7.

Как видно из приведенных в таблице 2 данных, дети с АГ значительно чаще имели отягощенную наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы: артериальной гипер- и гипотензии, хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта; высокую частоту неблагоприятных средовых факторов, таких как курение родителей, пассивное курение, материальный достаток семьи ниже среднего уровня, удовлетворительные жилищно-бытовые условия, неблагоприятная экологическая обстановка (наличие рядом с домом промышленных предприятий), нарушение здорового образа жизни – практически не проводилось закаливание и утренняя гимнастика, семьи чаще проводили отпуск и выходные в городе, чаще отмечено однообразное питание, нарушение режима дня и отдыха. Родители чаще указывали либо на недостаток внимания к детям, либо на гиперопеку, противоречивые взгляды на воспитание и решение разногласий в присутствии ребенка.

Достоверные отличия частоты значимых факторов по сравнению со здоровыми сверстниками имели дети с АД ниже 5 процентиля и с АГ, сочетающаяся с фенотипическими признаками НСТД. У детей с АД ниже 5 процентиля выявлена достоверно высокая относительно контроля частота АГ у матери (54,16%; $p < 0,05$), артериальной гипертензии и гипотензии у родственников (91,67%; $p < 0,05$). В группе детей с АГ в сочетании с фенотипическими признаками НСТД обращает на себя внимание высокая значимость неблагоприятных социально-бытовых факторов: достоверно высокая частота курения отца (64,1%; $p < 0,05\%$), пассивного курения ребенка (64,1%; $p < 0,05\%$), низкого достатка семьи (28,21%; $p < 0,05\%$), неблагоприятная экологическая обстановка – наличия рядом с домом промышленных предприятий (58,97%; $p < 0,05$), недостаточное внимание родителей (46,15%; $p < 0,01\%$).

Таблица 2

Наследственность, факторы окружающей среды и социальные факторы, образ жизни детей и подростков с артериальной гипотензией

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Характеристика групп				
Пол:				
мужской	58,33	16,67	76,19	66,67
женский	41,67	83,33	23,81	33,33
Отягощенная наследственность				
Заболевания матери: артериальная гипотензия	16,67	54,16*	42,86	38,46
Заболевания у родственников:				
артериальная гипертония или гипотония	58,33	91,67*	90,48*	87,17*
заболевания желудка и кишечника	16,67	41,67	47,62	48,72*
Неблагоприятные социальные факторы и факторы окружающей среды				
Образование матери:				
среднее специальное	66,67	29,17*	28,57*	46,15
высшее	33,33	62,50	52,38	46,15

Продолжение табл. 2

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Курение:				
матери	16,67	25	38,10	20,51
отца	16,67	58,33*	57,14*	64,10**
пассивное	16,67	54,17*	61,90*	64,10**
Наличие рядом с домом промышленных предприятий	25	58,33*	47,62	58,97*
Общий заработок семьи:				
ниже среднего	0	8,33	23,81	28,21*
средний	83,33	79,17	71,43	61,54
выше среднего	16,67	12,5	4,76	10,26
Жилищно-бытовые условия:				
хорошие	83,33	54,17	52,38	58,97
удовлетворительные	16,67	45,83*	42,86*	38,46**
Нарушение здорового образа жизни и режима дня				
Закаливание:				
проводят	91,67	50*	61,90	56,41*
не проводят	8,33	50*	38,10	43,59*

Продолжение табл. 2

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Семья проводит выходные:				
дома	66,67	91,67*	80,95	66,67
на природе	25	20,83	9,52	10,26
в сельской местности	58,33	50	38,1	53,85
Семья проводит отпуск:				
в городе	16,67	50*	38,1	23,08
в селе	50	50	42,86	48,72
на юге	58,33	58,33	61,9	46,15
Сколько времени родители уделяют ребенку:				
не достаточно	0	41,67**	38,10*	46,15**
умеренно	91,67	45,83**	47,62*	43,59**
практически постоянно контролируют	8,33	12,5	14,29	10,26
Отношения между родителями и ребенком:				
разные взгляды родителей на воспитание ребенка	8,33	25,00	23,81	23,08
единые требования родителей к воспитанию	91,67	75,00	80,95	76,92

Продолжение табл. 2

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Конфликтные ситуации в семье:				
разногласия между взрослыми членами семьи решаются в присутствии ребенка	8,33	33,33	20,83	17,95
разногласия между членами семьи решаются в отсутствие ребенка	33,33	19,05	20,83	25,64
отсутствие конфликтных ситуаций	58,34	58,33	47,62	56,41
Характер питания:				
однообразное	0	20,83	19,05	12,82
сбалансированное	100	79,17	80,95	87,18
Количество времени, которое ребенок проводит у телевизора (компьютера):				
1–2 часа	83,33	58,33*	42,86*	38,46**
более 2 часов	16,67	41,67*	57,14*	61,54**

Окончание табл. 2

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Количество времени, которое ребенок проводит на улице:				
менее 3 часов в день	16,67	54,17*	66,66**	48,72*
3 часа	66,66	33,33*	19,05**	20,51**
более 3 часов	16,67	12,5	14,29	30,77
Занятия утренней гимнастикой:				
да	33,33	4,17*	4,76*	7,69*
нет	66,67	95,83*	95,24*	92,31*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

АГ предшествует многим сердечно-сосудистым заболеваниям, может способствовать развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца и мозга, артериальной гипертензии [14, 47, 65, 118]. Что касается высокого удельного веса в наследственном анамнезе указаний на заболевания желудка, как мы полагаем, это скорее результат однонаправленных сдвигов в функционировании вегетативных центров, которые влекут за собой срыв регуляторных структур, повышение функции холинергических и понижение функции адренергических систем, что соответствует и литературным данным [126].

Таким образом, во всех группах выявлена высокая значимость наследственной предрасположенности, неблагоприятных средовых факторов в развитии АГ. В 1 группе это отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе и АГ. В 3 группе большее значение приобретали неблагоприятные социально-бытовые факторы, экологическая обстановка.

При анализе антенатального периода развития выявлено, что дети с АГ достоверно чаще, чем в группе контроля, рождались от второй и последующих беременностей (62,5; 61,9 и 64,1% ($p < 0,05$) в 1, 2 и 3 группах соответственно, 25,0% – в контрольной группе), протекающих на фоне профессиональных вредностей отца (66,67; 95,83; 95,24 и 92,30% соответственно; ($p < 0,05$); имели осложнения родов (25,0% – в контрольной группе; 83,33 ($p < 0,001$) и 66,67% ($p < 0,05$) в 1 и 3 группах соответственно).

При оценке периода раннего развития у детей с АГ и фенотипическими признаками НСТД достоверно чаще, чем в контрольной группе, отмечено рождение детей с задержкой физического развития (с массой тела – ниже 3 000 г, длиной тела – ниже 50 см) (25,64%; $p < 0,05$), с отклонениями в развитии до года (30,77%; $p < 0,05$).

Мы полагаем, что неблагоприятные факторы в период беременности могут привести к нарушению фетоплацентарного кровотока и гипоксии тканей плода. Последствия ишемического поражения в результате натальной

травмы надсегментарных структур и их связей со спинальным симпатическим сегментарным аппаратом, регулирующим сосудистый тонус, являются основой для формирования артериальной гипотензии, что подтверждается и литературными данными [17, 22, 124, 126, 199].

При анализе данных анкетирования (табл. 4) выявлено, что у всех пациентов с АГ, независимо от уровня снижения АГ и наличия признаков НСТД отмечена плохая переносимость душных помещений, повышенная зябкость, сниженный и избирательный аппетит, периодические боли в животе и тошнота. Во всех группах пациентов с АГ чаще, чем в контрольной, встречался астенический тип телосложения, узкий костяк, форма спины с искривлениями, плоскостопие, патологическая форма грудной клетки, эпигастральный угол менее 90 градусов, недостаточно развитый мышечный и жировой компонент, бледные кожные покровы с выраженным сосудистым рисунком, мраморностью; патологическая сальность, дистальный гипергидроз, белый или красный возвышающийся дермографизм, систолический шум при аускультации сердца, сниженное слюноотделение, изменение характера стула, отклонения от нормы в частоте мочеиспусканий. При оценке характерологических особенностей пациентов выявлено, что дети с АГ чаще харатеризовались изменчивым настроением, невнимательностью, нередко страдали патологическими привычками и имели трудности при усвоении школьной программы и нарушения сна (беспокойный сон, сноговорение, снохождение).

В группе с фенотипическими признаками СТД наиболее ярко были выражено преобладание астенического типа конституции и парасимпатического типа вегетативной нервной системы. Основоположник учения о гипотонических состояниях A. Ferranini (1903) предположил наличие связи АГ с астенической конституцией и впервые ввел понятие «конституциональная гипотония» [203]. Преобладание парасимпатического типа вегетативной нервной системы, согласно данным литературы, связано с повышением функции холинергической и снижением адренергической систем при АГ.

Таблица 3

Факторы риска антенатального и раннего периодов развития

у детей с артериальной гипотензией

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Факторы риска антенатального периода				
Беременность по счету:				
первая	75	37,5*	38,1*	35,90*
последующие	25	62,5*	61,9*	64,1*
Исход предыдущей беременности:				
выкидыши, преждевременные роды	8,33	12,5	9,52	15,38
мед. аборты	16,67	25,00	28,57	25,64
мертворождение, смерть детей в раннем возрасте	0	8,33	9,52	7,69
без осложнений	75	54,17	52,38	51,29
Проф. вредности у отца	66,67	95,83*	95,24*	92,30*
Течение родов:				
с осложнениями	25	83,33***	57,14	66,67*
без осложнений	75	16,67***	42,86	33,33*

Продолжение табл. 3

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Факторы в период раннего развития				
Вес при рождении:				
менее 3000 г	0	20,83	9,52	25,64*
более 3000 г	100	79,17	90,48	74,36*
Рост при рождении:				
менее 50 см	0	20,83	4,76	25,64*
более 50 см	100	79,17	95,24	74,36*
Течение периода новорожденности:				
без осложнений	91,67	79,17	80,95	71,79
с осложнениями	8,33	20,83	19,05	28,21
Грудное вскармливание более 6 месяцев	50	16,67*	28,57	30,77
Развитие до года:				
норма	100	95,83	76,19	69,23*
патология	0	4,17	23,81	30,77*

Окончание табл. 3

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Диспансерный учет у невролога в раннем возрасте	41,67	62,5	71,43	61,54
Аллергические реакции	25	37,5	38,1	38,46
С какого возраста посещает ДДУ				
младше 3 лет	100	25***	42,86**	23,08***
с 3 лет	0	41,67**	28,57*	53,84***
не посещали	0	33,33	28,57	23,08

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Таблица 4

Вегетативный статус, развитие, особенности поведения, темперамента детей и подростков с артериальной гипотензией

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Вегетативный статус				
Переносимость душных помещений:				
плохая	16,67	79,17***	71,43**	74,36***
хорошая	83,33	20,83***	28,57**	25,64***
Повышенная зябкость:				
да	0	29,17*	19,05	41,03**
нет	100	70,83*	80,95	58,97**
Аппетит:				
повышенный	16,67	0*	0*	7,69
нормальный	75	45,83	57,14	38,46*
сниженный	0	29,17*	23,81	17,95
избирательный	8,33	25	19,05	35,9*
Боль в животе, тошнота:				
периодически беспокоит	41,67	58,33*	76,19*	76,92*
нет	58,33	41,67*	23,81*	23,08*

Продолжение табл. 4

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Клинический статус ребенка				
Телосложение:				
астенический тип	8,33	54,17**	66,67**	69,23***
нормостенический тип	91,67	41,67**	33,33**	25,64***
гиперстенический тип	0	4,16	0	5,13
Развитие костяка:				
узкий	8,33	62,5**	71,43***	71,79***
средний	91,67	33,33**	28,57***	23,08***
широкий	0	4,17	0	5,13
Форма спины:				
нормальная	91,67	25***	9,52***	20,51***
сутулая	8,33	16,66	19,05	15,38
искривления	0	29,17*	23,81	35,90**
кифосколиотическая осанка	0	29,17*	47,62**	28,20*

Продолжение табл. 4

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Форма грудной клетки:				
плоская	0	20,83	23,81	30,78*
цилиндрическая	100	66,67*	66,67*	64,1*
коническая	0	4,17	4,76	2,56
деформированная	0	8,33	4,76	2,56
Эпигастральный угол:				
менее 90 градусов	8,33	45,83*	57,14**	61,54**
90 градусов	91,67	50*	42,86**	33,33***
более 90 градусов	0	4,17	0	5,13
Форма стоп:				
нормальная	100	75*	90,48	74,36*
плоская	0	25*	9,52	25,64*
Мышечный компонент:				
мало развит (1 балл)	16,67	54,17*	76,19**	71,79***
умеренно развит (2 балла)	83,33	45,83*	23,81**	28,21***

Продолжение табл. 4

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Развитие жирового компонента				
слабо развит (1 балл)	16,67	54,17*	66,67**	74,36***
умеренно развит (2 балла)	83,33	45,83*	33,33**	25,64***
Кожные покровы:				
Цвет:				
бедная	0	45,83**	52,38**	30,77*
нормальная	100	54,17**	47,62**	56,41**
склонность к покраснению	0	0	0	12,82
Сосудистый рисунок:				
не выражен	100	62,5*	71,43*	56,41**
выражен, мраморность	0	37,5*	28,57*	43,59***
Сальность:				
снижена	0	20,83	19,05	12,82
нормальная	91,67	66,67	61,9	66,67
повышена (угревая сыпь)	8,33	12,5	19,05	20,51

Продолжение табл. 4

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Потоотделение:				
сниженное	0	8,33	0	12,82
нормальное	83,33	8,33**	0*	46,15*
повышено	8,33	29,17	47,62	5,13
дистальный гипергидроз	16,67	54,17*	52,38*	35,9*
Дермографизм:				
розовый	75	50*	23,81**	38,46*
белый	8,33	29,17	33,33	25,64
красный, возвышающийся	16,67	20,83	42,86	35,9
Аускультация сердца:				
Громкость тонов:				
звучные	100	87,5	100	92,31
приглушенные	0	8,33	0	7,69
Чистота тонов:				
чистые	100	20,83	14,29	2,56
систолический функциональный шум	0	79,17**	66,67**	79,49***
III тон	0	0	0	2,56
систолический щелчок	0	0	0	12,82
дыхательная аритмия	0	0	19,04	7,69

Продолжение табл. 4

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Слюноотделение:				
снижено	0	25*	0	23,08*
нормальное	100	75	100	69,23
повышенное	0	0	0	7,69
Моторика кишечника:				
нормальная	100	79,17	71,42*	71,79*
спастические запоры	0	20,83	14,29	20,51
разжижение стула при стрессе	0	0	14,29	7,70
Мочеиспускание:				
редкое, обильное	0	33,33*	14,29	17,95
нормальное	100	54,17**	71,43*	69,23*
частое, необильное	0	12,5	14,29	12,82
Общеневротические симптомы и особенности поведения ребенка				
Темперамент ребенка:				
изменчивое настроение	16,67	58,33*	57,14*	56,41*
уравновешен	75	29,17**	28,57*	20,78***
плаксив	8,33	12,5	14,29	23,08

Окончание табл. 4

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %			
	Контроль (n = 12)	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Поведение ребенка:				
ровное, спокойное	66,67	41,67	19,21**	30,77*
повышенная возбудимость	16,67	41,67	42,86	43,59
нарушение внимания	16,67	16,66	37,93*	25,64
Патологические привычки:				
есть	8,33	41,67*	33,33	41,03**
нет	91,67	58,33*	66,67	58,97**
Успеваемость в школе:				
успешное освоение программы	91,67	66,67	42,86*	71,79
трудности усвоения программы	8,33	33,33	57,14*	28,21
Характеристика сна:				
беспокойный сон, сноговорение, снохождение	0	37,50*	38,10*	28,21*
спокойный сон	50,00	29,17	23,81	28,21
глубокий продолжительный сон	25,00	16,67	19,05	10,26
замедлен переход к активному бодрствованию	8,33	16,67	19,05	15,38
необходимость дневного сна	25,00	12,50	19,05	15,38

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Выявленные у детей с АГ признаки невротизации: нарушения поведения, снижение успеваемости в школе, нарушение сна, патологические привычки не зависели от степени снижения АД и наличия фенотипических признаков НСТД. Согласно нейрогенной теории под влиянием психогенных факторов происходит нарушение нейродинамических реакций в коре головного мозга, формируется специфическая форма невроза. В итоге развивается дисфункция капилляров, сопровождающаяся снижением общего периферического сопротивления [20, 203], которая лежит в основе АГ.

У пациентов с АГ основными жалобами являлись кардиалгии, сердцебиение, дискомфорт в области сердца и перебоев в его работе, цефалгии, головокружения, обмороки, чувство нехватки воздуха, раздражительность, плаксивость, немотивированная слабость, повышенная утомляемость, артралгии, метеозависимость (табл. 5). Течение заболевания было прерывистым, с чередованием периодов обострения и улучшения; с различной частотой возникновения симптомов. Среди факторов, провоцирующих обострение, отмечена умственная нагрузка, эмоциональные перегрузки, стрессы, пубертатный период, сезонная перемена метеоусловий; возраст старше 10 лет. Кардиалгии у детей с АГ чаще были колющими, непродолжительными, купирующимися самостоятельно, после отдыха или приема седативных препаратов. Цефалгии различны по характеру, локализации, продолжительности, чаще возникали при пробуждении или в первой половине дня, либо после школы и вечером, могли сопровождаться тошнотой, нарушением зрения, головокружением, купировались самостоятельно после отдыха, приема седативных препаратов либо анальгетиков. Обмороки чаще возникали в душных помещениях, после длительного ортостаза либо после эмоциональной или физической нагрузки, с частотой 1–2 раза в жизни, длительностью 1–2 минуты. У пациентов с фенотипическими признаками в 100% случаев обмороки происходили в душных помещениях. У всех детей с АГ имели место предобморочные состояния.

Таблица 5

Особенности течения заболевания у детей и подростков с артериальной гипотензией

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %		
	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Особенности течения заболевания			
Основные жалобы:			
кардиалгии	33,33	23,81	41,03
сердцебиение	12,5	14,29	17,95
дискомфорт в области сердца, ощущение перебоев в работе сердца	4,71	0	5,13
колебания артериального давления	45,83	47,62	51,28
немотивированная слабость, повышенная утомляемость	66,67	80,95	64,1
цефалгии	87,5	95,24	97,44
головокружения	41,67	52,38	48,72
обмороки	20,83	23,81	20,51
чувство нехватки воздуха	8,33	4,76	20,51
раздражительность, плаксивость	33,33	47,62	51,28
потливость	12,5	9,52	7,69
субфебрилитет	4,71	0	7,69
артралгии, боли в ногах вечером	12,5	19,05	15,38
метеозависимость	33,33	28,57	41,03

Продолжение табл. 5

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %		
	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Течение заболевания:			
непрерывное	4,17	0	5,13
непрерывное с ухудшением	0	0	0
рецидивирующее – «светлые» периоды чередуются с обострениями	95,83	100	94,87
Факторы, провоцирующие обострения:			
умственная нагрузка	83,33	71,43	66,67
физическая нагрузка	0	4,76	2,56
сезонные климатические факторы	4,17	4,76	7,69
эмоциональные перегрузки, стрессы	20,83	19,05	25,64
пубертатный период	8,33	9,52	7,69
Возраст верификации диагноза:			
до 10 лет	16,67	4,76	17,95
старше 10	83,33	95,24	82,05
Частота возникновения симптомов:			
1 раз в месяц	16,67	28,57	7,69
1 раз в неделю	29,17	38,1	20,51
2–4 раза в неделю	41,67	23,81	53,85
каждый день	12,5	4,76	15,38

Продолжение табл. 5

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %		
	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Боли в сердце:			
Характер:			
колющие	100	100	87,5
ноющие	12,5	0	6,25
сжимающие	0	0	6,25
Продолжительность:			
непродолжительные	87,5	100	100
продолжительные	12,5	0	0
Локализация:			
в области верхушки	25	80*	68,75*
диффузные	75	20*	31,25*
Иррадиация:			
есть	25	0	18,75
нет	75	100	81,25
Купирование болей в сердце:			
самостоятельно	87,5	40	68,75
отдыхом	75	60	56,25
седативными препаратами	12,5	0	18,75
другими средствами	12,5	0	25

Продолжение табл. 5

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %		
	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Головная боль:			
Характер:			
ноющая	71,43	60	55,26
пульсирующая	4,76	15	23,68
давящая, сжимающая	23,81	30	36,84
Интенсивность:			
легкая	0	30	7,89
умеренная	90,48	70	86,84
сильная	9,52	10	26,32
Продолжительность:			
непродолжительные	23,81	45	15,79a*
умеренные	66,67	55	71,05
продолжительные	9,52	0	10,53
Локализация:			
височная область	38,1	20	47,37a*
теменная	19,05	5	26,32
затылочная	4,76	25	28,95
диффузная	33,33	50	21,05a*
лобная	23,81	20	34,21

Продолжение табл. 5

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %		
	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Время возникновения головной боли:			
при пробуждении	28,57	20	26,32
в первой половине дня	14,29	0	23,68
после школы	80,95	60	76,32
вечером	61,9	80	76,32
другие обстоятельства	19,05	40	21,05
Головная боль сопровождается:			
без сопутствующих симптомов	28,57	40	42,11
тошнотой	52,38	20	28,95
нарушением зрения	4,76	0	7,89
головокружением	23,81	45	39,47
Головная боль купируется:			
самостоятельно	14,29	20	31,58*
отдыхом	85,71	90	68,42
седативными препаратами	0	15	7,89
анальгетиками	33,33	45	57,89
другими препаратами	9,52	10	7,89

Продолжение табл. 5

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %		
	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Обмороки:			
Условия возникновения обмороков:			
в душных помещениях	80	60	100a*
при длительном ортостазе.	40	20	0
после физической нагрузки	40	40	25
после эмоциональной нагрузки	20	0	0
Частота возникновения обмороков:			
1–2 раза в жизни	100	80	100
1–2 раза в месяц	0	20	0
1–2 раза в неделю	0	0	0
Длительность обмороков:			
1–2 минуты	100	100	100
Наличие предобморочных состояний	20,83	19,05	31,58
Вид нарушения ритма на ЭКГ			
Нарушение образования импульса:			
брадикардия	12,5	4,76	7,69
тахикардия	0	4,76	2,56
Пассивные эктопические ритмы:			
миграция водителя ритма	20,84	9,52	23,07

Окончание табл. 5

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака в группе, %		
	Дети со значением АД ниже 5 процентиля (n = 24)	Дети со значением АД ниже 10 процентиля (n = 21)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 39)
Активные эктопические комплексы:			
предсердная экстрасистолия	0	0	2,56
желудочковая экстрасистолия	0	0	5,13
Нарушение проводимости:			
нарушение внутрипредсердной проводимости	4,17	0	0
АВ-блокада	0	4,76	2,56
Замедленое АВ-проведение	0	0	2,56
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	0	14,29	7,69
Вегетативные пароксизмы:			
нет	100	100	97,44
вагоинсулярные	0	0	2,56
Отношение к болезни:			
страх/боязнь	16,67	28,57	10,26
равнодушие	41,67	23,81	23,08
оптимистическое	41,67	47,62	66,67

Примечание. Статистическая различий по сравнению с 1 группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; по сравнению со 2 группой: а* – $p < 0,05$; а** – $p < 0,01$; а*** – $p < 0,001$.

На ЭКГ практически во всех группах отмечены бради- и тахикардия, эктопия ритма, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, миграция водителя ритма, АВ-блокада.

При оценке холтеровского мониторирования ЭКГ (табл. 6) во всех группах выявлены эпизоды бради- и тахикардии, паузы более 1,5 секунд, экстрасистолия. Обращает внимание, что по мере углубления степени гипотензии отмечена тенденция к снижению продолжительности максимального RR и увеличению параметров минимального RR. У детей с фенотипическими признаками НСТД отмечено обратное направление этих изменений. В группе с АД ниже 5 процентиля чаще встречались паузы более 1,5 с, а сочетание гипотензии с фенотипическими признаками НСТД приводило к увеличению числа детей с паузами более 1,5 с и нарушением сердечного ритма в виде экстрасистолии.

Таблица 6

Параметры холтеровского мониторирования электрокардиограммы у детей и подростков в зависимости от уровня снижения артериального давления и наличия фенотипических признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазии

Показатели	Пациенты с АД ниже 5 процентиля (n = 5)	Пациенты с АД ниже 10 процентиля (n = 5)	Пациенты с фенотипическими признаками НСТД (n = 13)
Эпизоды брадикардии	5 из 5 (100%)	5 из 5 (100%)	11 из 13 (85%)
Мин. RR, Мс	307,2 ± 22,99	280 ± 61,71	216,73 ± 20,51
Эпизоды тахикардии	5 из 5 (100%)	5 из 5 (100%)	13 из 13 (100%)
Макс. RR, Мс	1539,2 ± 117,95	1654 ± 139,19	1812,36 ± 190,89
Пауза больше 1,5 с	4 из 5 (80%)	2 из 5 (40%)	8 из 13 (62%)
Экстрасистолы	2 из 5 (40%)	3 из 5 (60%)	9 из 13 (69%)

Для пациентов с АГ ниже 5 процентиля (клинический индекс в первый день госпитализации – 13,67 ± 0,81) среди факторов, провоцирующих обострение, чаще имела место повышенная умственная нагрузка (83,33%).

Симптомы возникали в среднем 2–4 раза в неделю. В данной группе чаще, чем в других, сердечно-болевой синдром кроме колющего, носил ноющий характер (у 12,5%), был продолжительным (у 12,5%), с иррадиацией за пределы сердца (у 25,0%), достоверно чаще, чем в остальных группах, выявлялись диффузные кардиалгии (75,0%; $p < 0,05$ по сравнению со 2 и 3 группами). При анализе цефалгий в данной группе отмечена максимальная частота ноющих головных болей (71,43%) умеренной интенсивности (90,48%), которые возникали после занятий в школе (80,95%) и при пробуждении (28,57%), чаще сопровождались тошнотой (52,38%). Обмороки возникали после физической и эмоциональной нагрузки. При оценке ЭКГ чаще, чем в других группах, наблюдалась брадикардия, миграция водителя ритма, нарушение внутрипредсердной проводимости.

У детей с фенотипическими признаками НСТД (клинический индекс в первый день госпитализации – 14,85 ± 0,83) чаще, чем в остальных группах, встречались кардиалгии (41,03%), сердцебиение (17,95%), ощущение перебоев и дискомфорт в области сердца (5,13%), цефалгии (97,44%), чувство нехватки воздуха (20,51%), метеозависимость (41,03%), раздражительность и плаксивость (51,28%), непрерывное течение заболевания (5,13%). Среди факторов, провоцирующих обострение, кроме умственной нагрузки, выявлялись эмоциональные перегрузки, стрессы (25,64%), сезонные климатические факторы (7,69%). Частота возникновения симптомов была наиболее высокой – 2–4 раза в неделю (53,85%), встречалась и ежедневная (15,38%). Только в этой группе выявлены сжимающие боли в сердце (6,25%), частые кардиалгии, купировавшиеся седативными препаратами (18,75%). Цефалгии в данной группе были разнообразными по характеру, точной локализации, преобладали головные боли в височных областях (47,37%; $p < 0,05$ по сравнению со 2 группой), встречались пульсирующие и давящие головные боли, сильные (26,32%) и продолжительные (10,53%), сопровождающиеся нарушением зрения (7,89%), купировались после отдыха (68,42%), самостоятельно (31,58%) или после приема анальгетиков (57,89%). Обмороки в данной группе в 100% случаев

возникали в душных помещениях, отмечены частые предобморочные состояния (31,58%). При оценке ЭКГ чаще выявлена миграция водителя ритма (23,07%), предсердная (2,56%) и желудочковая (5,13%) экстрасистолия, замедленное АВ-проведение (2,56%). В 3 группе наблюдались вагоинсулярные пароксизмы (2,56%).

У детей с АГ ниже 10 процентиля отмечено более легкое течение заболевания (клинический индекс – 11,71 ± 0,86). Их, кроме цефалгий, часто беспокоили жалобы неспецифического характера: немотивированная слабость, повышенная утомляемость (80,95%), головокружения (52,38%), обмороки (23,81%), артралгии в вечернее время (19,05%). В 100,0% случаев заболевание имело рецидивирующее течение, верификация диагноза осуществлялась в основном в возрасте старше 10 лет. Факторами, провоцирующими обострение, помимо умственной нагрузки и стрессов чаще, чем в других группах, являлись физическая нагрузка (4,76%), пубертатный период (9,52%). Частота возникновения симптомов – 1 раз в неделю и реже. Кардиалгии в 100,0% случаев были непродолжительными, имели колющий характер, без иррадиации и в основном в области верхушки (80,0%). Цефалгии чаще, чем в других группах, были непродолжительными (45,0%, $p < 0,05$ по сравнению с 3 группой), легкой интенсивности (30%), с неопределенной локализацией (50%, $p < 0,05$ по сравнению с 3 группой), беспокоили во второй половине дня (80,0%) и сопровождались головокружением (45,0%), купировались после отдыха (90,0%). Обмороки чаще происходили в душных помещениях (60,0%) и после физической нагрузки (40,0%). При оценке ЭКГ чаще выявлялись нарушения проводимости: неполная блокада правой ножки пучка Гиса (14,29%) и АВ-блокада (4,76%).

Таким образом, клинические особенности течения АГ зависят от уровня снижения АД и наличия признаков НСТД.

При анализе особенностей АГ у детей мы обратили внимание на несоответствие тяжести ее течения уровню снижения АД. В связи с этим на основании критериев тяжести клинических проявлений [158] выделены 3 группы пациентов: 1 группа ($n = 22$) – дети с легким течением АГ (68,0% с АД ниже 10 процентиля, при этом 23,0% всех пациентов имели фенотипические при-

знаки НСТД; 2 группа (n = 40) – со среднетяжелым (65,0% больных с АД ниже 5 процентиля, 80,0% имели признаки НСТД; 3 группа (n = 11) – с тяжелым (100,0% имели АД ниже 5 процентиля и 73% – признаки НСТД).

На основании анализа данных, представленных в таблице 7, мы выяснили, что с нарастанием тяжести течения заболевания возрастает общее количество жалоб, в частности на кардиалгии (40,91; 42,5 и 45,45% соответственно), цефалгии (86,36; 100,0 и 100,0%), головокружения (40,91; 52,50 и 63,64%), обмороки (13,64; 37,5 и 45,45%; $p < 0,05$ по сравнению с 1 группой), чувство нехватки воздуха (13,64; 17,5 и 27,27%), раздражительность, плаксивость (27,27; 50,0 и 54,55%), потливость (4,55; 12,50 и 18,18%). Заболевание легкой и средней тяжести в 100,0% случаев было рецидивирующим, а тяжелой – в 9,09% случаев непрерывным.

Мы обратили внимание, что вне зависимости от тяжести течения заболевания важное значение в провокации обострения имел пубертат (22,73; 27,5 и 36,36%). Кроме того провоцирующими факторами часто были умственная нагрузка (45,45; 32,50 и 27,27% соответственно), сезонные климатические условия (22,73; 12,50 и 9,09%) и эмоциональные перегрузки, стрессы (13,64; 20,0 и 36,36%). Возраст диагностики заболевания во всех группах наблюдения приходился в основном на период старше 10 лет. Частота симптомов нарастала в соответствии с утяжелением течения.

При анализе жалоб мы обратили внимание, что при легкой степени в 100,0% случаев кардиалгии носили колющий характер с локализацией в области верхушки (88,89%), были непродолжительными (100,00%), по большей части без иррадиации (88,89%), купировались в основном самостоятельно (66,67%). При более тяжелом течении ПАГ кроме колющих, встречались ноющие (5,88 и 20,0% соответственно) и сжимающие кардиалгии (при средней степени – в 5,88% случаев). При тяжелом течении преобладали диффузные кардиалгии (60%, $p < 0,05$ по сравнению с 1 группой; $p < 0,01$ по сравнению со 2 группой), встречались продолжительные боли в сердце (20,0%) с иррадиацией за его пределы (20,0%).

Таблица 7

Особенности течения заболевания у детей и подростков с артериальной гипотензией в зависимости от тяжести заболевания

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака, %		
	Дети с легкой степенью тяжести (n = 22)	Дети со средней степенью тяжести (n = 40)	Дети с тяжелым течением (n = 11)
Особенности течения заболевания			
Основные жалобы:			
кардиалгии	40,91	42,50	45,45
сердцебиение	18,18	15,00	27,27
дискомфорт в области сердца, ощущение перебоев в работе сердца	4,55	10,00	9,09
колебания артериального давления	31,82	55,00	54,55
немотивированная слабость, повышенная утомляемость	68,18	62,50	63,64
цефалгии	86,36	100,00	100,00
головокружения	40,91	52,50	63,64
обмороки	13,64	37,50	45,45*
чувство нехватки воздуха	13,64	17,50	27,27
раздражительность, плаксивость	27,27	50,00	54,55
потливость	4,55	12,50	18,18
субфебрилитет	4,55	7,50	0
артралгии, боли в ногах вечером	9,09	7,50	9,09
метеозависимость	23,73	37,50	18,18

Продолжение табл. 7

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака, %		
	Дети с легкой степенью тяжести (n = 22)	Дети со средней степенью тяжести (n = 40)	Дети с тяжелым течением (n = 11)
Течение заболевания:			
непрерывное	0	0	9,09
непрерывное с ухудшением	0	0	0
рецидивирующее – «светлые» периоды чередуются с обострениями	100	100	90,01
Факторы, провоцирующие обострения.			
умственная нагрузка	45,45	32,50	27,27
физическая нагрузка	0	2,50	0
сезонные климатические факторы	22,73	12,50	9,09
эмоциональные перегрузки, стрессы	13,64	20,00	36,36
пубертатный период	22,73	27,50	36,36
Возраст верификации диагноза			
до 10 лет	9,09	10,00	9,09
старше 10	90,01	90,00	90,01
Частота возникновения симптомов			
1 раз в месяц	59,09	15,00***	0**
1 раз в неделю	9,09	32,50	18,18
2–4 раза в неделю	31,82	42,50	72,73*
каждый день	0	10,00	9,09

Продолжение табл. 7

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака, %		
	Дети с легкой степенью тяжести (n = 22)	Дети со средней степенью тяжести (n = 40)	Дети с тяжелым течением (n = 11)
Боли в сердце:			
Характер:			
колющие	100,00	88,24	80,00
ноющие	0	5,88	20,00
сжимающие	0	5,88	0
Продолжительность:			
непродолжительные	100,00	100,00	80,00
продолжительные	0	0	20,00
Локализация:			
в области верхушки	88,89	94,12	40,00*a**
диффузные	11,11	5,88	60,00*a**
Иррадиация:			
есть	11,11	23,53	20,00
нет	88,89	76,47	80,00
Купирование болей в сердце:			
самостоятельно	66,67	70,59	80,00
отдыхом	44,44	41,18	60,00
седативными препаратами	22,22	17,65	20,00
другими средствами	0	11,76	20,00

Продолжение табл. 7

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака, %		
	Дети с легкой степенью тяжести (n = 22)	Дети со средней степенью тяжести (n = 40)	Дети с тяжелым течением (n = 11)
Головная боль*:*			
Характер:			
ноющая	85,00	67,50	45,45*
пульсирующая	5,00	12,50	18,18
давящая, сжимающая	10,00	25,00	63,64**a*
Интенсивность:			
легкая	70,00	2,50***	0***
умеренная	30,00	95,00***	72,73* a**
сильная	0	7,50	27,27*
Продолжительность:			
непродолжительные	85,00	15,00***	0***
умеренные	15,00	85,00***	72,73**
продолжительные	0	0	27,27*a**
Локализация:			
височная область	30,00	47,50	63,64
теменная	5,00	5,00	27,27a*
затылочная	5,00	17,50	27,27
диффузная	25,00	30,00	18,18
лобная	25,00	35,00	18,18

Продолжение табл. 7

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака, %		
	Дети с легкой степенью тяжести (n = 22)	Дети со средней степенью тяжести (n = 40)	Дети с тяжелым течением (n = 11)
Время возникновения головной боли:			
при пробуждении	25,00	20,00	27,27
в первой половине дня	25,00	32,50	36,36
после школы	70,00	65,00	90,91
вечером	15,00	55,00**	81,82**
другие обстоятельства	5,00	7,50	9,09
Головная боль сопровождается:			
без сопутствующих симптомов	35,00	27,50	18,18
тошнотой	25,00	27,50	27,27
нарушением зрения	5	10,00	36,36***a*
головокружением	40,00	45,00	72,73***a*
Головная боль купируется:			
самостоятельно	40,00	27,50	27,27
отдыхом	65,00	57,50	54,55
седативными препаратами	10,00	7,50	9,09
анальгетиками	5,00	67,50***	72,73***
другими препаратами	0	5,00	9,09

Продолжение табл. 7

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака, %		
	Дети с легкой степенью тяжести (n = 22)	Дети со средней степенью тяжести (n = 40)	Дети с тяжелым течением (n = 11)
Обмороки:			
Условия возникновения обмороков:			
в душных помещениях	100,00	60,00	60,00
при длительном ортостазе.	0	20,00	20,00
после физической нагрузки	0	20,00	20,00
после эмоциональной нагрузки	0	0	20,00
Частота возникновения обмороков:			
1–2 раза в жизни	100,00	93,33	80,00
1–2 раза в месяц	0	6,67	20,00
1–2 раза в неделю	0	0	0
Длительность обмороков:			
1–2 минуты	100,00	100,00	100,00
Наличие предобморочных состояний	25,00	45,00	45,45
Вид нарушения ритма на ЭКГ			
Нарушение образования импульса:			
брадикардия	4,55	7,50	18,18
тахикардия	0	5,00	0

Окончание табл. 7

Данные анамнеза	Частота встречаемости признака, %		
	Дети с легкой степенью тяжести (n = 22)	Дети со средней степенью тяжести (n = 40)	Дети с тяжелым течением (n = 11)
Пассивные эктопические ритмы:			
миграция водителя ритма	9,09	17,50	27,27
Активные эктопические комплексы:			
предсердная экстрасистолия	0	0	9,09
желудочковая экстрасистолия	0	0	9,09
Нарушение проводимости:			
нарушение внутрипредсердной проводимости	0	0	0
АВ-блокада	0	0	0
Замедленое АВ-проведение	0	0	9,09
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	9,09	5,00	9,09
Вегетативные пароксизмы*:*			
нет	100	92,50	90,01
вагоинсулярные	0	7,50	9,09
Отношение к болезни*:*			
страх/боязнь	13,64	5,00	9,09
равнодушие	18,18	20,00	18,18
оптимистическое	68,18	75,00	72,73

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с 1 группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; по сравнению с 2 группой: а* – $p < 0,05$; а** – $p < 0,01$; а*** – $p < 0,001$.

При оценке головных болей мы отметили, что цефалгии при нарастании тяжести заболевания меняли характер: при легкой и средней степени преобладали ноющие (85%, $p < 0,05$ по сравнению с 3 группой и 67,5%), а при тяжелой – давящие, сжимающие головные боли (63,64%, $p < 0,01$ по сравнению с 1 группой и $p < 0,05$ по сравнению со 2 группой). Продолжительность и интенсивность достоверно нарастала в соответствии с тяжестью заболевания. При анализе локализации цефалгий выявлено, что при легкой степени преобладала доля диффузных головных болей (25,0%), а при средней и тяжелой ПАГ головные боли чаще носили локализованный характер. При средней степени преобладали головные боли в височной (47,5%) и лобной (35,0%) областях. При тяжелая степени цефалгии часто локализовались в височной (63,64%), затылочной (27,27%) и теменной областях (27,27%, $p < 0,05$ по сравнению со 2 группой). По времени возникновения вне зависимости от тяжести течения головная боль беспокоила чаще после школьных занятий (70,0; 65,0 и 90,91% соответственно). Однако при тяжелой степени цефалгии наблюдались и при пробуждении (27,27%) и в первой половине дня (36,36%), часто сопровождаясь головокружениями (72,73%, $p < 0,001$ по сравнению с 1 группой и $p < 0,05$ по сравнению со 2 группой) и нарушением зрения (пелена, мелькание точек или мушек перед глазами) (36,36%, $p < 0,01$ по сравнению с 1 группой и $p < 0,05$ по сравнению со 2 группой). В группах со средней и тяжелой АГ достоверно возрастала частота головных болей в вечернее время (55,0% ($p < 0,01$) и 81,82% ($p < 0,01$) соответственно), чаще купировавшихся приемом анальгетиков (67,5% ($p < 0,001$) и 72,73% ($p < 0,001$)).

Синкопальные состояния были отмечены при всех вариантах течения АГ и имели кратковременный характер. Однако большее количество случаев зафиксировано при тяжелом течении ПАГ. Провоцирующими факторами являлись пребывание в душном помещении (60,0%), длительный ортостаз (20,0%), физическая и эмоциональная нагрузка (по 20,0%), выявлен высокий процент предобморочных состояний (45,45%).

Мы проанализировали нарушения ЭКГ в зависимости от степени тяжести заболевания и пришли к выводу, что максимальное количество отклонений: брадикардия (18,18%), миграция водителя ритма (27,27%), предсердная (9,09%) и желудочковая экстрасистолия (9,09%), замедленное АВ-проведение (9,09%) и неполная блокада правой ножки пучка Гиса (9,09%) – встречается при тяжелом течении.

Таким образом, проанализировав клинико-функциональные особенности АГ, мы выяснили, что наиболее адекватным подходом к оценке тяжести ее течения у детей и подростков является не только определение степени снижения АД, но и выраженность клинических проявлений.

На третьем этапе проведен анализ инструментальных и лабораторных методов обследования: изучено изменение параметров центральной гемодинамики, суточного профиля АД, показателей эндотелиальной функции, проведена оценка эффективности включения энерготропного препарата Кудесан в комплексный курс лечения АГ (табл. 8).

Таблица 8

Объем проведенных исследований

Вид исследования	Опытная группа, чел.	Контрольная группа, чел.
Эхокардиографическое исследование		
в покое	90	12
проба с физической нагрузкой	90	12
Суточное мониторирование АД	55	–
Холтеровское мониторирование ЭКГ	23	–
Определение количества слущенных клеток эндотелия и концентрации нитрат-анионов	34	12
Определение концентрации оксипролина	19	–

Анализ показателей центральной гемодинамики проводился в зависимости от уровня снижения АД, наличия сопутствующих фенотипических признаков НСТД и тяжести течения заболевания.

Оценка показателей центральной гемодинамики проводилась с помощью двухмерной, одномерной эхоКГ и доплеровского сканирования на аппарате «LOGIC 500» по стандартной методике и в ходе выполнения пробы с физической нагрузкой (20 приседаний за 30 с).

В ходе исследования определялись следующие структурные параметры [13]:

1. Конечно-диастолический диаметр левого желудочка (ДдЛЖ, мм) – расстояние от левожелудочковой поверхности межжелудочковой перегородки до эндокардиальной поверхности задней стенки левого желудочка во время начала зубца Rна электрокардиограмме (ЭКГ).
2. Конечно-систолический диаметр левого желудочка (ДсЛЖ, мм) – минимальное расстояние от левожелудочковой поверхности межжелудочковой перегородки до эндокардиальной поверхности задней стенки левого желудочка.
3. Переднезадний размер левого предсердия (ДЛП, мм) – расстояние от переднего края задней стенки аорты до подлежащей стенки левого предсердия.
4. Диаметр правого желудочка (ДПЖ, мм) – расстояние между передней стенкой правого желудочка и передней поверхностью межжелудочковой перегородки.
5. Диаметр корня аорты (Дао, мм) – расстояние между передним краем передней стенки аорты и передним краем задней стенки аорты синхронно зубцу RЭКГ при выраженной визуализации обеих створок.
6. Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, мм) – расстояние между эндокардиальной и эпикардиальной поверхностями задней стенки левого желудочка в диастолу.

7. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) – расстояние между передней и задней поверхностями перегородки синхронно зубцу R ЭКГ.

На основании полученных по данным эхоКГ величин выполнялся расчет показателей:

1. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле:
   ММЛЖ = 1,05 × [1,047 × [ДдЛЖ + ТЗСЛЖ]³ – 1,047 × ДдЛЖ³].
2. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ):
   ИММЛЖ (г/м^{2,7}) = ММЛЖ / рост^{2,7}
3. Относительная толщина стенки миокарда (ОТС, мм):
   ОТС = 2 × ТЗСЛЖ / ДдЛЖ
4. Конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО) по формуле L. Teichholz, в мм³:
   КДО = 7 × ДдЛЖ / [2,4 + ДдЛЖ];
5. Конечно-систолический объем левого желудочка (КСО) L. Teichholz, в мм³:
   КСО = 7 × ДсЛЖ / [2,4 + ДсЛЖ];
6. Минутный объем кровообращения (МОК, л/мин) и сердечный индекс (СИ, л/мин/м²): МОК = УО × ЧСС
   СИ = МОК / S,
   где ЧСС – частота сердечных сокращений,
   S – площадь поверхности тела (м²).
7. Ударный объем (УО, мл) и ударный индекс (УИ, мл/м²):
   УО = КДО – КСО
   УИ = УО / S
8. Фракция выброса (ФВ, %):
   ФВ = УО/КДО × 100%.
9. Фракция укорочения (ФУ, %) – отношение диастолического к систолическому размеру полости левого желудочка:
   ФУ = [[ДдЛЖ – ДсЛЖ] / ДдЛЖ] × 100%

10. Общее периферическое сопротивление по формуле Франка – Пуазейля:

$$ОПСС = АДср. \times 1333 \times 60 / МОК,$$

где АДср. – среднее гемодинамическое АД;

АДср. = 1/3 пульсового АД + ДАД,

где ДАД – диастолическое АД

Скоростные показатели:

1. Vao – максимальная скорость в аорте (м/с);

2. Vла – максимальная скорость в легочной артерии (м/с).

На основании полученных измерений вычисляли градиент давления в изучаемой области по уравнению Bernoulli:

$$p = 4 \times V^2,$$

где V – пиковый кровоток в изучаемой области (м/с); p – градиент давления (мм рт. ст.).

3. Ve – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (м/с).

4. Va – максимальная скорость наполнения левого желудочка в период предсердной систолы (м/с).

5. T1 – время изоволюмического расслабления желудочка (с).

Суточная оценка АД проводилась с использованием носимого монитора и пакета программного обеспечения «BPlab» (Россия) и «SHILLER» (Швейцария) в течение 24 часов. Для адекватной оценки регистрация АД проводилась с интервалом 30 минут днем и 60 минут ночью на «нерабочей» руке пациента, нижний край манжеты располагался на 2 см выше локтевой ямки, а плотность наложения не позволяла манжете соскальзывать.

Перед началом исследования у каждого пациента проводилась серия контрольных замеров с одновременным (или последовательным) измерением АД.

Расчет основных показателей

При анализе СМАД использовались четыре основные группы индексов:

1. Средние по времени показатели и их аналоги – средние значения АД, полученные в течение суток, дня, ночи [73, 150, 202, 203, 221].

2. Индекс времени гипотензии, позволяющий оценить время снижения АД в течение суток. Индекс рассчитывался по проценту измерений ниже нормальных показателей АД дифференцированно для дневного, ночного периода и за сутки. Еще этот показатель обозначают как «blood pressure load» – «нагрузка давлением» [73, 150]. Индекс времени гипотензии, превышающий 25% для систолического (САД) или диастолического (ДАД) артериального давления однозначно рассматривался как патологический. При лабильной форме АГ индекс времени колебался от 25 до 50%, при стабильной форме превышал 50%. Значения 5 процентиля АД представлены в таблице 9 [53].

Таблица 9

Параметры 5-го процентиля артериального давления
по данным суточного мониторирования у детей 13–15 лет, мм рт. ст.

Период	Девочки		Мальчики	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Сутки	87	45	94	49
День	96	53	98	55
Ночь	79	47	86	48

Анализ индекса гипотензии играет главную роль при диагностике АГ у лиц с повышенной вариабельностью АД. В этом случае средние значения АД остаются в пределах нормы. У пациентов, имеющих стабильную АГ, индекс времени гипотензии составляет около 100% и не является информативным. При этом измеряют индекс площади, вычисляющийся как площадь фигуры, ограниченной кривой пониженного и уровнем нормального АД [73, 150].

3. Показатели суточного ритма АД. При анализе СМАД были выделены постоянная (средняя по времени, или среднеинтегральная) и переменная составляющие. Переменная составляющая подразделялась на относительно медленные регулярные устойчивые колебания – суточный (циркадный) ритм и «случайные» изменения АД («вариабельность»). Для анализа выраженности суточного ритма использовалась степень ночного снижения (СНС) АД, которая рассчитывалась отдельно для САД и ДАД на основе средних значений в период сна и бодрствования [73, 150, 202, 203, 221].

4. Показатели вариабельности АД. Теоретически вариабельность подразумевает оценку отклонений АД от кривой суточного ритма, но на практике пользуются упрощенным показателем – стандартное отклонение от среднего значения АД (STD в англоязычной литературе) за сутки, день и ночь [119], которое выражается в миллиметрах ртутного столба. Коэффициент вариации (КВ) определялся по формуле: КВ = (STD / среднее АД) × 100%.

В норме у взрослых стандартное отклонение САД за сутки менее 15,2 мм рт. ст., за дневной период – менее 15,5 мм рт. ст., за ночной – 14,8 мм рт. ст. Нормой для ДАД за сутки, день и ночь являются следующие значения: менее 12,3, менее 13,3 и менее 11,3 мм рт. ст. соответственно [203]. Вариабельность АД считалась увеличенной, если она превосходила норму, хотя бы за один период времени.

При ***интерпретации данных СМАД*** основное внимание уделялось средним значениям АД за день, ночь и сутки (и их соотношениям). Здесь применялись единые критерии АГ (см. табл. 9).

При оценке суточного ритма АД оптимальной считалась степень ночного снижения АД в пределах 10–20%. По суточному индексу (СтИ) оценивалась выраженность двухфазного ритма АД день – ночь, который рассчитывался отдельно для САД и ДАД [203] по формуле:

$$\text{СтИ} = [(\text{среднее АД дн.} - \text{среднее АД ночн.}) / \text{среднее АД дн.}] \times 100\%$$

Пациентов делили по степени ночного снижения АД (отдельно относительно САД и ДАД):

• нормальная (оптимальная) СНС АД (в англоязычной литературе «dipper») – 10–20%;

• недостаточная («non-dipper») – менее 10%;

• повышенная («over-dipper») – более 20%;

• устойчивое повышение ночного АД («night-peaker») – 0 (отрицательная величина, так как АД повышается) [73, 150, 202, 203, 221].

Оценка сердечного ритма проводилась методом холтеровского мониторирования на аппарате «SHILLER» (Швейцария) в течение 24 часов с использованием модифицированных грудных отведений. Все больные вели дневник, в котором отражался характер основной активности в период исследования, время приема пищи и лекарственных препаратов, возникающей симптоматики. В последующем в лабораторных условиях с помощью компьютера производилась расшифровка ЭКГ.

Для оценки состояния эндотелия мы определяли количество циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток методом J. Hladovec и др. [44, 196] и уровня нитратов монооксида азота в цельной крови потенциометрическим (кондуктометрическим) методом после предварительного осаждения белков сульфатом цинка [96, 141, 185].

Оценка эффективности включения энерготропного препарата Кудесан в лечение АГ проводилась на основании проведенного нами рандомизированного контролируемого исследования влияния различных медикаментозных комплексов на характер гемодинамических нарушений при данной патологии у детей и подростков.

Исследовано 14 подростков в возрасте 10–15 лет, страдающих АГ с эукинетическим и гипокинетическим типом центральной гемодинамики и уровнем АД ниже 5 процентиля. Все дети были разделены на 2 группы, идентичные по полу, возрасту, диагнозу и проводимой терапии и т. д.

1 группу составили 7 подростков, получавших стандартный курс терапии (адаптогены, витаминотерапия, ноотропы, препараты, улучшающие мозговую гемодинамику, физиопроцедуры) в сочетании с Кудесаном в дозе 45 мг/сут (10–11 капель 3 раза в день).

2 группа (контрольная) – 7 пациентов, получивших только курс стандартной терапии.

Эффективность комплексов терапии оценивали по динамике клинического течения заболевания с подсчетом клинического индекса и по показателям эхо- и доплероэхокардиографии с определением реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку (ДФН). Статистическая обработка полученных материалов проводилась общепринятыми методами описательной и вариационной статистики при помощи программы «Statistica 6.0» и статистических функций программы Microsoft Excel. Для оценки значимости использовался двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий Пирсона, или χ^2, входящий в пакет программы Биостат 2009, достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для определения связи между изучаемыми показателями проводился корреляционный анализ, рассчитывались коэффициенты парной корреляции (r). При вычислении диагностической информативности количественных изменений изучаемых параметров использовался метод последовательного анализа Вальда [39].

Глава 3. СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

3.1. Изменение параметров центральной гемодинамики у детей в зависимости от уровня снижения артериального давления

Для оценки деятельности сердечно-сосудистой системы у 25 обследуемых проведен анализ параметров эхоКГ и доплерэхоКГ в зависимости от степени снижения АД и типа центральной гемодинамики.

Среди изменений морфометрических параметров, связанных с выраженностью АГ (табл. 10), мы обратили внимание на тенденцию к снижению ОПСС, достигающую минимума при уровне гипотензии ниже 5 процентиля, что подтверждает значимость этого механизма в развитии заболевания. Аналогичная направленность изменений отмечена и для скорости трансаортального кровотока, сопровождающейся достоверным уменьшением диаметра аорты (22,82 ± 0,51 ($p < 0,01$) и 22,03 ± 0,94 мм ($p < 0,05$) соответственно для 1 и 2 групп), которые сочетались с уменьшением диаметра легочной артерии (18,32 ± 0,81; $p < 0,05$ и 17,77 ± 0,9 мм; $p < 0,05$), снижением скорости кровотока и среднего давления в ней (0,90 ± 0,04 ($p < 0,05$) и 13,77 ± 0,82 мм рт. ст.; 0,87 ± 0,05 ($p < 0,01$) и 14,13 ± 1,23 мм рт. ст. ($p < 0,01$)).

Мы полагаем, что тенденция к уменьшению диаметра аорты и легочной артерии является адаптивным механизмом, направленным на нормализацию АД, а изменение скорости кровотока свидетельствует о сниженной функциональной активности сердечно-сосудистой системы при АГ. Отмеченные изменения были сопряжены с достоверным увеличением диаметра левого желудочка в систолу и диастолу (24,95 ± 0,53 ($p < 0,05$) и 43,38 ± 0,95 мм ($p < 0,05$) для 1 группы; 27,08 ± 1,05 мм ($p < 0,01$) и 43,88 ± 1,09 мм ($p < 0,05$) для 2 группы), а также увеличением конечно-диастолический объем (КДО) левого

желудочка (ЛЖ) (83,99 ± 4,26 ($p < 0,05$) и 87,58 ± 5,28 мм³ ($p < 0,05$)) и ударного объема (УО) (64,73 ± 3,77 ($p < 0,05$) и 64,58 ± 3,3 мл ($p < 0,05$)), отражающих наполнение камер сердца кровью и адаптивные изменения насосной функции, направленные на нормализацию уровня АД.

Клинико-инструментальное обследование показало многовариантность гемодинамических профилей у наблюдаемых подростков. Критерием характеристики типа центральной гемодинамики служила величина сердечного индекса [85]. Частота эукинетического типа гемодинамики в контроле и среди подростков с АГ ниже 5 процентиля составила по 50%, а в группе детей с АГ ниже 10 процентиля – 57,14% (табл. 11).

У детей с ПАГ и эукинетическим типом центральной гемодинамики (ЦГД) (табл. 12) морфометрические параметры целиком зависели от уровня снижения Ад и в группе детей с АД ниже 10 процентиля ничем не отличались от контроля. У подростков с АД менее 5 процентиля мы обратили внимание на достоверное снижение ОПСС (1154,02 ± 39,43 дин/с ($p < 0,01$)), сочетающееся с повышением КДО (85,23 ± 4,97 мм³ ($p < 0,05$)), ФВ (78,54 ± 1,7% ($p < 0,05$)), УО (65,55 ± 4,18 мл ($p < 0,05$)) и МОК (4,91 ± 0,12 л/мин ($p < 0,05$)), отражающих компенсаторную активацию насосной и сократительной функции сердца в соответствии с физиологическими механизмами ауторегуляции работы миокарда (закон Франка – Старлинга) [22].

У детей с ПАГ при гипокинетическом типе гемодинамики изменения ее параметров зависели от степени тяжести АГ и были максимальными в группе детей с АД ниже 5 процентиля (табл. 13). Нами выявлены достоверно низкие относительно контроля показатели: УО (35,57 ± 4,2 мл ($p < 0,01$)), УИ (31,62 ± 3,21 усл. ед. ($p < 0,05$)), СИ (2,50 ± 0,20 усл. ед. ($p < 0,05$)) и МОК (2,50 ± 0,20 л/мин ($p < 0,05$)), сопровождающиеся достоверно большим диаметром правого желудочка (ПЖ) (21,2 ± 1,45 мм ($p < 0,05$)). Сочетание перечисленных изменений свидетельствовало о низкой контрактильности миокарда, сниженной насосной функции сердца и, как следствие, тенденции к развитию дилатации ПЖ.

Таблица 10

Показатели эхокардиографии у детей с первичной артериальной гипотензией

в зависимости от степени снижения артериального давления

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 18)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 7)
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	26,25 ± 0,67	25,49 ± 1,3
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	43,38 ± 0,95*	43,88 ± 1,09*
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	24,95 ± 0,53*	27,08 ± 1,05**
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	7,14 ± 0,24	7,23 ± 0,23
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	6,75 ± 0,29	6,54 ± 0,43
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,20 ± 0,02	0,17 ± 0,02
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	13,83 ± 0,86	13,56 ± 1,02
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	83,99 ± 4,26*	87,58 ± 5,28*
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	21,85 ± 1,32*	26,25 ± 2,78*
ФВ, %	72,73 ± 1,78	74,67 ± 1,62	74,67 ± 1,87
ФУ, %	43,37 ± 1,72	44,02 ± 1,54	44,48 ± 1,8
УО, мл	53,24 ± 3,58	64,73 ± 3,77*	64,58 ± 3,3*
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	40,79 ± 2,51	42,56 ± 3,19

Окончание табл. 10

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 18)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 7)
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	4,41 ± 0,32	4,35 ± 0,23
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	3,27 ± 0,22	3,32 ± 0,21
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	0,90 ± 0,04*	0,87 ± 0,05**
Дла, мм	20,34 ± 0,55	18,32 ± 0,81*	17,77 ± 0,9*
СДЛА, мм рт. ст.	22,55 ± 1,64	13,77 ± 0,82**	14,13 ± 1,23**
Дао, мм	25,38 ± 0,73	22,82 ± 0,51**	22,03 ± 0,94*
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,22 ± 0,04*	1,35 ± 0,09
ОПСС, дин/с	1488,28 ± 105,00	1319,95 ± 103,09	1478,32 ± 109,25

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 11

Распределение обследуемых подростков по типам центральной гемодинамики, абс. (%)

Тип гемодинамики	Контроль (n = 12)	Дети с артериальным давлением ниже 5 процентиля (n = 18)	Дети с артериальным давлением ниже 10 процентиля (n = 7)
Гипокинетический	4 (33,33%)	7 (38,89%)	3 (42, 86%)
Эукинетический	6 (50%)	9 (50,00%)	4 (57,14%)
Гиперкинетический	2 (16,67%)	2 (11,11%)	–

Таблица 12

Показатели эхокардиографии у подростков с первичной артериальной гипотензией при эукинетическом типе гемодинамики в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 9)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 4)
ДПЖ, мм	16,28 ± 0,57	16,25 ± 1,65	16,37 ± 3,89
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	26,04 ± 1,17	24,55 ± 2,21
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	41,22 ± 1,18	40,38 ± 1,6
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	22,84 ± 1,26	23,93 ± 2,06
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	7,23 ± 0,35	7,33 ± 0,36
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	6,7 ± 0,40	6,9 ± 0,58
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,02
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	13,82 ± 1,11	14,98 ± 1,05
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	85,23 ± 4,97*	77,1 ± 6,35
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	18,5 ± 2,13	18 ± 2,31
ФВ, %	72,73 ± 1,78	78,54 ± 1,7*	77,00 ± 2,52
ФУ, %	43,37 ± 1,72	45,93 ± 2,09	45,58 ± 2,63
УО, мл	53,24 ± 3,58	65,55 ± 4,18*	59,43 ± 5,74
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	42,45 ± 2,55	46,17 ± 4,34
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	4,91 ± 0,12*	4,51 ± 0,25
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	3,58 ± 0,1	3,47 ± 0,3

Окончание табл. 12

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 9)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 4)
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	0,91 ± 0,05*	0,87 ± 0,04**
Дла, мм	20,34 ± 0,55	17,64 ± 0,76*	16,95 ± 0,88**
СДЛА	22,55 ± 1,64	14,74 ± 1,2**	12,93 ± 1,43**
Дао, мм	25,38 ± 0,73	22,00 ± 1,05*	21,50 ± 1,19*
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,37 ± 0,06	1,38 ± 0,14
ОПСС, дин/с	1488,28 ± 105,00	1154,02 ± 39,43**	1335,41 ± 59,73

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 13

Показатели эхокардиографии у подростков с первичной артериальной гипотензией при гипокинетическом типе гемодинамики в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 7)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 3)
ДПЖ, мм	16,28 ± 0,57	21,2 ± 1,45*	12,53 ± 1,37
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	26,16 ± 0,84	26,73 ± 0,87
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	37,01 ± 1,88	42,9 ± 2,28
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	22,34 ± 1,26	26,07 ± 2,45
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	6,38 ± 0,31*	7,10 ± 0,32

Окончание табл. 13

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 7)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 3)
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	6,3 ± 0,49	6,05 ± 0,65
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,15 ± 0,01**
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	13,05 ± 0,84	11,66 ± 1,4
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	62,98 ± 7,88	83,50 ± 10,54
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	18,31 ± 2,17	25,60 ± 5,43
ФВ, %	72,73 ± 1,78	68,47 ± 3,74	69,15 ± 4,49
ФУ, %	43,37 ± 1,72	37,63 ± 3,11	39,41 ± 3,76
УО, мл	53,24 ± 3,58	35,57 ± 4,2**	57,67 ± 7,17
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	31,62 ± 3,21*	37,74 ± 3,67
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	2,92 ± 0,33**	4,19 ± 0,43
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	2,50 ± 0,20*	2,76 ± 0,28
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	0,86 ± 0,07*	0,92 ± 0,13
Дла, мм	20,34 ± 0,55	17,3 ± 1,44*	18,87 ± 1,73
СДЛА, мм рт. ст.	22,55 ± 1,64	11,99 ± 0,63**	15,94 ± 1,87
Дао, мм	25,38 ± 0,73	23,04 ± 0,42*	22,5 ± 1,5
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,26 ± 0,04*	1,29 ± 0,03
ОПСС, дин/с	1488,28 ± 105,00	2071,57 ± 208,28*	1754,86 ± 12,37*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; по сравнению с 1 группой: а* – $p < 0,05$; а** – $p < 0,01$; а*** – $p < 0,001$.

Низкую функциональную активность сердечно-сосудистой системы подтверждало снижение трансаортального кровотока, скорости движения крови и среднего давления в легочной артерии (1,26 ± 0,04 м/с ($p < 0,05$); 11,99 ± 0,63 мм рт. ст. ($p < 0,01$); 0,86 ± 0,07 м/с ($p < 0,05$) соответственно). Наряду с этим выявлена тенденция к повышению ОПСС (для детей из 1 группы – 2071,57 ± 208,28 дин/с ($p < 0,05$), 2 группы – 1754,86 ± 12,37 дин/с ($p < 0,05$)) и тенденция к уменьшению диаметра аорты и легочной артерии, которые имели компенсаторное значение и были направлены на поддержание общего системного АД и активацию сниженной функциональной активности сердечно-сосудистой системы (см. табл. 13).

Гиперкинетический тип ЦГД у детей с ПАГ (табл. 14) был представлен только в группе с АД ниже 5 процентиля. Обращало внимание достоверно низкое ОПСС (743,48 ± 132,05 дин/с; $p < 0,05$), которое сочеталось с признаками гиперкинетического кардиального синдрома: достоверно увеличенными УО, УИ, МОК и СИ (75,85 ± 2,35 мл ($p < 0,01$); 55,86 ± 1,75 мл ($p < 0,01$); 4,98 ± 0,02 усл. ед. ($p < 0,001$); 6,79 ± 0,4 л/мин ($p < 0,05$) соответственно) и признаками расширения ЛЖ: повышением величины ДдЛЖ и КДО ЛЖ (45,5 ± 0,5 мм ($p < 0,001$) и 94,65 ± 2,65 мм³ ($p < 0,01$) соответственно). Увеличение преднагрузки, согласно закону Франка – Старлинга [37, 189], вело к возрастанию силы сокращения сердца – увеличивалась ФВ – 81,5 ± 1,5% ($p < 0,05$) и фракция укорочения (ФУ) – 48,68 ± 0,23% ($p < 0,05$). Таким образом, с целью компенсации низкого тонуса периферических сосудов, вероятно, развивался гиперкинетический кардиальный синдром, ведущий к усиленной контрактильной и насосной функции миокарда. Однако развитие гиперкинетического синдрома могло способствовать прогрессированию снижения ОПСС, замыкая порочный круг изменений в механизмах поддержания АГ.

Проба с ДФН у детей с ПАГ (табл. 15) выявила принципиальные различие состояния гемодинамики в зависимости от степени снижения артериального давления в ответ на нагрузку.

Таблица 14

Показатели эхокардиографии у подростков с первичной артериальной гипотензией при гиперкинетическом типе гемодинамики в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 2)
ДПЖ, мм	16,28 ± 0,57	15,95 ± 1,85
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	27,45 ± 2,55
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	45,5 ± 0,5***
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	23,35 ± 0,15
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	8,35 ± 0,05*
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	7,5 ± 0,9
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,16 ± 0,02
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	18,49 ± 3,6
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	94,65 ± 2,65**
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	18,8 ± 0,3
ФВ, %	72,73 ± 1,78	80,13 ± 0,24***
ФУ, %	43,37 ± 1,72	48,68 ± 0,23*
УО, мл	53,24 ± 3,58	75,85 ± 2,35**
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	55,68 ± 1,75**
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	6,79 ± 0,4*
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	4,98 ± 0,02***

Окончание табл. 14

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 2)
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	1,16 ± 0,24
Дла, мм	20,34 ± 0,55	19,1 ± 0,1*
СДЛА	22,55 ± 1,64	17,4 ± 0,4*
Дао, мм	25,38 ± 0,73	21,95 ± 0,05***
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,31 ± 0,03
ОПСС, дин /с	1488,28 ± 105,00	743,48 ± 132,05*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Таблица 15

Изменение параметров центральной гемодинамики у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией после пробы с дозированной физической нагрузкой, M ± m

Показатель	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 18)		Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 7)	
	исходно	после ДФН	исходно	после ДФН
МОК, л/мин	4,41 ± 0,32	6,1 ± 0,37**	4,35 ± 0,23	6,35 ± 0,36*
СИ, усл. ед.	3,27 ± 0,22	4,55 ± 0,21***	3,32 ± 0,21	5,17 ± 0,07***
ЧСС, уд/мин	80,83 ± 2,88	111,00 ± 4,87***	74,43 ± 1,9	114 ± 6,78**
УО, мл	64,73 ± 3,77	58,3 ± 3,65	64,58 ± 3,3	61,55 ± 4,94
ФВ, %	74,67 ± 1,62	79,82 ± 1,2*	74,67 ± 1,87	87,50 ± 1,50**
ФУ, %	44,02 ± 1,54	48,53 ± 1,46*	44,48 ± 1,8	55,33 ± 2,4*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями аналогичной группы: * – p < 0,05; ** – p <0,01; *** – p < 0,001.

В группе детей с АД ниже 5 процентиля нами выявлено быстрое истощение сердечно-сосудистой системы, что проявлялось снижением УО после пробы с ДФН на 9%, при этом сократительная способность миокарда (ФУ и ФВ) возрастала незначительно. В группе с АД ниже 10 процентиля изменения носили иной характер – УО после пробы с ДФН практически не изменился за счет возрастания показателей контрактильности миокарда (ФВ и ФУ) на 17 и 24% соответственно. МОК и СИ в обеих группах оказались выше исходных за счет выраженной тахикардии. Данная реакция говорит о хороших компенсаторных возможностях сердца, эффективность которых напрямую связана со степенью снижения АД при АГ. В группе наблюдения с абсолютной гипотензией за счет постоянной мобилизации резервов сердце работает более напряженно, это в дальнейшем грозит срывом адаптивных возможностей.

При оценке диастолической функции в группах детей с ПАГ (табл. 16) выявлена достоверно низкая относительно группы здоровых величина максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Ve) ЛЖ (0,94 ± 0,03 и 0,92 ± 0,03 м/с в 1 и 2 группах соответственно ($p < 0,05$)), за счет которого снижалось отношение Ve/Va независимо от степени снижения АД (1,96 ± 0,16 и 1,82 ± 0,10 усл. ед. соответственно ($p < 0,05$)). Данные изменения, по-видимому, отражают формирующуюся диастолическую дисфункцию с преобладанием кровотока во время предсердной систолы.

Анализ маркеров диастолической функции после пробы с ДФН (табл. 17) выявил принципиальные различия изменений показателей в группах детей с разной степенью снижения АД. У детей с АД ниже 5 процентиля выявлены прогностически неблагоприятные изменения показателей: скорость наполнения в период предсердной систолы возрастала после ДФН больше, чем в период раннего наполнения, что снижало величину Ve/Va после нагрузки на 9%. То есть приток крови возрастал в период предсердной систолы, что является признаком формирующейся диастолической дисфункции 1 типа.

Таблица 16

Диастолическая функция сердца у детей и подростков с артериальной гипотензией в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 18)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 7)
Ve, м/с	1,04 ± 0,03	0,94 ± 0,03*	0,92 ± 0,03*
Va, м/с	0,48 ± 0,04	0,50 ± 0,03	0,51 ± 0,04
Ve/Va, усл. ед.	2,27 ± 0,16	1,96 ± 0,16	1,82 ± 0,10*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 17

Диастолическая функция сердца у детей и подростков с артериальной гипотензией после пробы с дозированной физической нагрузкой, M ± m

Показатель	АД ниже 5 процентиля (n = 18)		АД ниже 10 процентиля (n = 7)	
	исходно	после ДФН	исходно	после ДФН
Ve, м/с	0,94 ± 0,03	1,20 ± 0,05***	0,92 ± 0,03	1,10 ± 0,05*
Va, м/с	0,50 ± 0,03	0,71 ± 0,08*	0,51 ± 0,04	0,64 ± 0,08
Ve/Va, усл. ед.	1,96 ± 0,16	1,78 ± 0,17	1,82 ± 0,1	1,76 ± 0,17

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями аналогичной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В группе подростков с АД ниже 10 процентиля изменения носили более благоприятный характер – после пробы с ДФН отношение Ve/Va практически не изменилось за счет равномерного увеличения скорости притока крови как в период раннего наполнения, так и в период предсердной систолы (20 и 25%, соответственно) (см. табл. 17). Выявленные отличия изменений диастолической функции сердца после пробы с ДФН у детей с различной степенью АГ говорят о более эффективных компенсаторных возможностях сердечной мышцы при незначительной степени заболевания.

Таким образом, при анализе данных эхоКГ у пациентов с ПАГ выявлены основные тенденции изменений внутрисердечной гемодинамики, которые носят компенсаторный характер, зависят от степени тяжести гипотензии и типа центральной гемодинамики. ДФН позволяет выявить напряжение адаптивных механизмов в условиях АГ, что говорит об истощении энергетических ресурсов сердечной мышцы. Анализ диастолической функции демонстрирует перераспределение потока крови относительно фаз сокращения сердца, которое, безусловно, носит приспособительный характер.

3.2. Изменения параметров центральной гемодинамики у детей с артериальной гипотензией и фенотипическими признаками недифференцированной соединительнотканной дисплазии

При анализе параметров эхоКГ у детей с фенотипическими проявлениями НСТД (табл. 18) нами выявлены признаки активации насосной функции сердца – повышенные относительно контроля ДдЛЖ и КДО (42,95 ± 0,57 мм ($p < 0,05$) и КДО = 84,93 ± 2,46 мм³ ($p < 0,01$) соответственно), которые по закону Франка – Старлинга [37, 189] вели к возрастанию УО – 61,78 ± 1,78 мл ($p < 0,05$).

Таблица 18

Показатели эхокардиографии у детей
с первичной артериальной гипотензией и фенотипическими признаками недифференцированной соединительнотканной дисплазии

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с НСТД (n = 64)
ДПЖ, мм	16,28 ± 0,57	17,92 ± 0,56*
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	26,19 ± 0,53
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	42,95 ± 0,57*
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	25,8 ± 0,39**
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	7,03 ± 0,14
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	7,11 ± 0,14
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,17 ± 0,01*
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	14,85 ± 0,49
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	84,93 ± 2,46**
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	24,76 ± 0,95***
ФВ, %	72,73 ± 1,78	70,91 ± 0,69
ФУ, %	43,37 ± 1,72	39,41 ± 0,55*
УО, мл	53,24 ± 3,58	61,78 ± 1,78*
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	41,58 ± 1,15
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	4,42 ± 0,16
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	3,12 ± 0,10
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	0,89 ± 0,02**
Дла, мм	20,34 ± 0,55	20,64 ± 0,31
СДЛА	22,55 ± 1,64	13,47 ± 0,45**
Дао, мм	25,38 ± 0,73	24,72 ± 0,46
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,23 ± 0,03*
ОПСС, дин/с	1488,28 ± 105,00	1393,03 ± 59,07

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Согласно упомянутому закону, работа сердца в огромной степени связана с длиной мышечных волокон желудочков в конце диастолы, т. е. величиной КДО, которая определяет величину сердечного выброса и, соответственно, УО. Однако известно, что при чрезмерном увеличении преднагрузки, сила сокращения падает [37]. Мы обратили внимание, что в данной группе ФУ была снижена (39,41 ± 0,55%; $p < 0,05$), а постнагрузка имела тенденцию к возрастанию – увеличение ДсЛЖ и КСО ЛЖ: 25,8 ± 0,39 мм ($p < 0,01$) и 24,76 ± 0,95 мм^3 ($p < 0,001$). Дилатацию сердца повышенным объемом крови, развившуюся вследствие сниженной сократительной функции, подтверждал достоверно увеличенный диаметр правого желудочка (17,92 ± 0,56 мм; $p < 0,05$) и снижение ОТС миокарда (0,17 ± 0,01 мм; $p < 0,05$). Перечисленные изменения сопровождались уменьшением Vao (1,23 ± 0,03 м/с; $p < 0,05$), снижением СДЛА и Vла (13,47 ± 0,45 мм рт. ст. ($p < 0,01$) и 0,89 ± 0,02 м/с ($p < 0,01$) соответственно) (табл. 18).

Как видно из таблицы 19, в группе пациентов с НСТД чаще встречался гипокинетический тип ЦГД (56,25%); эукинетический тип занимал 2 позицию (31,25%), гиперкинетический был самым малочисленным (12,50%).

Таблица 19

Распределение обследуемых подростков с признаками недифференцированной соединительнотканной дисплазии по типам центральной гемодинамики, абс. (%)

Тип гемодинамики	Контроль (n = 12)	Дети с фенотипическими признаками НСТД (n = 64)
Гипокинетический	4 (33,33%)	36 (56,25%)
Эукинетический	6 (50%)	20 (31,25%)
Гиперкинетический	2 (16,67%)	8 (12,50%)

При эукинетическом типе наблюдалось (табл. 20) снижение ОПСС (1126,65 ± 47,69 дин/с; $p < 0,01$), а также Vao (1,23 ± 0,02 м/с; $p < 0,05$) и Vла (0,89 ± 0,04 м/с; $p < 0,01$), которые демонстрировали непосредственное участие тонуса сосудов в развитии АГ. Компенсаторной реакцией на снижение тонуса сосудов являлось усиление насосной функции сердца и развитие гиперкинетического кардиального синдрома, о чем свидетельствовали достоверно высокие показатели УО, УИ, МОК и СИ (65,14 ± 2,84 мл ($p < 0,05$); 46,43 ± 1,48 усл. ед. ($p < 0,05$); 5,17 ± 0,18 л/мин ($p < 0,05$) и 3,73 ± 0,1 усл. ед. ($p < 0,05$) соответственно), отражающие напряженную работу миокарда по перемещению дополнительного объема крови. Наряду с этим у детей в группе наблюдения выявлен увеличенный КДО и конечный ДлЛЖ (90,01 ± 3,98 мм^3 ($p < 0,01$) и 44,2 ± 0,87 мм ($p < 0,01$) соответственно).

За счет чрезмерного растяжения сердца кровью происходила дилатация миокарда, о чем свидетельствовали достоверно увеличенный относительно контроля КСО и ДсЛЖ (24,83 ± 1,8 мм^3 ($p < 0,01$) и 25,9 ± 0,7 мм ($p < 0,01$) соответственно), увеличенные ДЛП и ДПЖ (27,99 ± 1,06 мм ($p < 0,05$) и 18,37 ± 0,82 мм ($p < 0,05$) соответственно), сниженная ОТС (0,17 ± 0,01 мм; $p < 0,05$), на фоне повышенного ИММЛЖ (17,76 ± 1,02 г/м^{2,7}, $p < 0,05$). Таким образом, при эукинетическом типе ЦГД нами выявлено компенсаторное усиление насосной функции сердца и развитие гиперкинетического кардиального синдрома на фоне недостаточной сократительной способности миокарда, что создавало предпосылки к развитию дилатации камер сердца.

При гипококинетическом типе ЦГД (табл. 21) у детей с признаками НСТД нами выявлены признаки расширения ЛЖ дополнительным объемом крови – увеличение ДдЛЖ и КДО (41,34 ± 0,73 мм и 82,12 ± 2,95 мм³ ($p < 0,05$) соответственно), сочетавшиеся со сниженными показателями УО, УИ, МОК и СИ (52,43 ± 2,27 мл; 35,53 ± 1,04 усл. ед. ($p < 0,05$); 3,62 ± 0,15 л/мин ($p < 0,05$) и 2,50 ± 0,07 усл. ед. ($p < 0,001$)), которые свидетельствовали о снижении контрактильности миокарда и низкой функциональной активности сердечно-сосудистой системы.

Таблица 20

Показатели эхокардиографии у подростков
с первичной артериальной гипотензией и фенотипическими признаками
недифференцированной соединительнотканной дисплазии
при эукинетическом типе гемодинамики в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с признаками НСТД (n = 20)
ДПЖ, мм	16,28 ± 0,57	18,37 ± 0,82*
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	27,99 ± 1,06*
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	44,2 ± 0,87**
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	25,9 ± 0,7**
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	7,16 ± 0,26
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	7,36 ± 0,24
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,17 ± 0,01*
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	17,76 ± 1,02*
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	90,01 ± 3,98**
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	24,83 ± 1,8**
ФВ, %	72,73 ± 1,78	71,15 ± 1,63
ФУ, %	43,37 ± 1,72	41,65 ± 0,95
УО, мл	53,24 ± 3,58	65,14 ± 2,84*
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	46,43 ± 1,48*
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	5,17 ± 0,18*
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	3,73 ± 0,1*
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	0,89 ± 0,04**
Дла, мм	20,34 ± 0,55	20,42 ± 0,63
СДЛА, мм рт. ст.	22,55 ± 1,64	14,03 ± 0,75**
Дао, мм	25,38 ± 0,73	25,03 ± 0,73
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,23 ± 0,02*
ОПСС, дин/с	1488,28 ± 105,00	1126,65 ± 47,69**

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 21

Показатели эхокардиографии у подростков
с первичной артериальной гипотензией и фенотипическими признаками
недифференцированной соединительнотканной дисплазии
при гипокинетическом типе гемодинамики в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 36)
ДПЖ, мм	16,28 ± 0,57	18,71 ± 0,84*
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	24,75 ± 0,52
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	41,34 ± 0,73
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	25,50 ± 0,54**
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	6,92 ± 0,18
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	6,98 ± 0,19
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,19 ± 0,01
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	13,29 ± 0,51
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	82,12 ± 2,95*
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	24,19 ± 1,25**
ФВ, %	72,73 ± 1,78	70,54 ± 0,78
ФУ, %	43,37 ± 1,72	38,29 ± 0,78*
УО, мл	53,24 ± 3,58	52,43 ± 2,27
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	35,53 ± 1,04*
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	3,62 ± 0,15*
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	2,50 ± 0,07***
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	0,88 ± 0,03**
Дла, мм	20,34 ± 0,55	20,4 ± 0,36
СДЛА, мм рт. ст.	22,55 ± 1,64	13,16 ± 0,75**
Дао, мм	25,38 ± 0,73	24,16 ± 0,62
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,28 ± 0,08
ОПСС, дин/с	1488,28 ± 105,00	1774,99 ± 93,19*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Сниженную сократительную способность миокарда подтверждала достоверно низкая величина ФУ (38,29 ± 0,78%; $p < 0,05$) и высокая величина ДсЛЖ и КСО (25,50 ± 0,54 мм ($p < 0,01$) и 24,19 ± 1,25 мм³ ($p < 0,01$)). Расширение ЛЖ дополнительным объемом крови в систолу вело к дилатации ПЖ (18,61 ± 0,88 мм; $p < 0,05$) и уменьшению кровотока в легочной артерии, о чем свидетельствовало снижение Vла и СДЛА (0,88 ± 0,03 м/с ($p < 0,01$) и 13,16 ± 0,75 мм рт. ст. ($p < 0,01$)). Мы обратили внимание на возрастание ОПСС (1774,99 ± 93,19 дин/с; $p < 0,05$), которое являлось компенсаторным механизмом, направленным на поддержание системного давления. Таким образом, при гипокинетическом типе ЦГД нами выявлена низкая функциональная активность сердечно-сосудистой системы, снижение сократительной и насосной функции, которые компенсировались повышением ОПСС.

У пациентов с гиперкинетическим типом гемодинамики (табл. 22) мы обратили внимание на выраженное снижение ОПСС (1000,39 ± 28,44 дин/с; $p < 0,001$), сочетавшееся с увеличением диаметра легочной артерии (23,18 ± 1,02 мм; $p < 0,05$) и снижением скорости кровотока в ней (0,92 ± 0,05 м/с; $p < 0,05$). Перечисленные изменения демонстрировали непосредственную зависимость АД от состояния тонуса сосудов. Нами выявлены признаки гиперкинетического кардиального синдрома – достоверно увеличенные УО, УИ, МОК и СИ (76,5 ± 3,96 мл; $p < 0,001$; 54,22 ± 1,6 мл; $p < 0,001$; 4,35 ± 0,08 усл. ед.; $p < 0,001$; 6,10 ± 0,14 л/мин; $p < 0,001$ соответственно), который носил компенсаторный характер и осуществлялся за счет повышения величины ДдЛЖ и КДО ЛЖ (47,10 ± 1,14 мм; $p < 0,001$; 103,63 ± 5,68 мм³; $p < 0,001$ соответственно). Перерастяжение волокон миокарда вследствие дилатации сердца увеличенным объемом крови вело к угнетению сократительной функции и влекло за собой возрастание постнагрузки ЛЖ – увеличенным КСО и ДсЛЖ (27,13 ± 2,53 мм^3; $p < 0,01$ и 26,93 ± 1,03 мм; $p < 0,01$), вследствие чего формировались тенденции к дилатации полостей сердца, что подтверждалось достоверным увеличением ДЛП (29,08 ± 1,62 мм; $p < 0,05$), повышением ИММЛЖ (46,87 ± 3,99 г/м²; $p < 0,05$) на фоне снижения ОТС (0,14 ± 0,01 мм; $p < 0,01$). Таким образом, при анализе эхоКГ у пациентов

с НСТД при гиперкинетическом типе ЦГД выявлены компенсаторные механизмы, направленные на поддержание системного АД за счет усиления контратильной и насосной функции сердца и развития гиперкинетического кардиального синдрома.

Таблица 22

Показатели эхокардиографии у подростков
с первичной артериальной гипотензией и фенотипическими признаками
недифференцированной соединительнотканной дисплазии
при гиперкинетическом типе гемодинамики в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с признаками НСТД (n = 8)
ДПЖ, мм	16,28 ± 0,57	17,21 ± 1,13
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	30,23 ± 1,31*
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	47,1 ± 1,14***
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	26,93 ± 1,03**
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	7,19 ± 0,39
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	7,00 ± 0,22
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,14 ± 0,01**
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	18,18 ± 1,04*
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	103,63 ± 5,68***
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	27,13 ± 2,53**
ФВ, %	72,73 ± 1,78	72,00 ± 1,49
ФУ, %	43,37 ± 1,72	42,90 ± 1,40
УО, мл	53,24 ± 3,58	76,5 ± 3,96***
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	54,22 ± 1,6***
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	6,10 ± 0,14***
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	4,35 ± 0,08***
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	0,92 ± 0,05*
Дла, мм	20,34 ± 0,55	23,18 ± 1,02*
СДЛА, мм рт. ст.	22,55 ± 1,64	12,57 ± 0,54**
Дао, мм	25,38 ± 0,73	27,3 ± 1,47
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,3 ± 0,06
ОПСС, дин/с	1488,28 ± 105,00	1000,39 ± 28,44***

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Проба с ДФН у детей этой группы (табл. 23) выявила быстрое истощение сердечно-сосудистой системы, что проявлялось снижением УО после физической нагрузки на 10%. При этом сократительная способность миокарда (ФВ и ФУ) после пробы с ДФН возрастала незначительно (+6 и 12% соответственно). МОК и СИ оказались выше исходных величин за счет выраженной тахикардии (ЧСС после ДФН возросло на 46%). Данная реакция говорит о достаточных компенсаторных возможностях сердца, однако постоянная мобилизация резервов грозит в дальнейшем срывом адаптации.

Таблица 23

Изменение параметров центральной гемодинамики у детей и подростков с недифференцированной соединительнотканной дисплазией после пробы с дозированной физической нагрузкой, M ± m

Показатель	Исходно	После ДФН
МОК, л/мин	4,42 ± 0,16	5,97 ± 0,23***
СИ. усл. ед.	3,12 ± 0,10	4,11 ± 0,15***
ЧСС, уд/мин	74,63 ± 1,44	109,08 ± 2,25***
УО, мл	61,78 ± 1,78	55,62 ± 2,14*
ФВ, %	70,91 ± 0,69	74,88 ± 0,82***
ФУ, %	39,41 ± 0,55	44,26 ± 0,78***

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями аналогичной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При оценке диастолической функции (табл. 24) выявлены достоверно низкая относительно группы здоровых величина максимальной скорости раннего Ve, за счет которого снижалось отношение Ve/Va (0,90 ± 0,02 м/с; $p < 0,001$ и 1,80 ± 0,06 усл. ед.; $p < 0,05$ соответственно). Данные изменения говорят о тенденциях формирующейся диастолической дисфункции с преобладанием кровотока во время предсердной систолы.

Таблица 24

Диастолическая функция сердца у детей и подростков
с артериальной гипотензией и фенотипическими признаками
недифференцированной соединительнотканной дисплазии в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Дети с фенотипическими признаками СТД (n = 64)
Ve, м/с	1,04 ± 0,03	0,90 ± 0,02***
Va, м/с	0,48 ± 0,04	0,51 ± 0,01
Ve/Va, усл. ед.	2,27 ± 0,16	1,80 ± 0,06*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При анализе диастолической функции сердца в группе детей с НСТД относительно типа ЦГД (табл. 25) в сравнении с контролем выявлены достоверные различия показателей Ve и Ve/Va при всех 3 типах гемодинамики (гипокинетический тип:Ve = 0,86 ± 0,04 м/с ($p < 0,001$); Ve/Va = 1,63 ± 0,12 усл. ед. ($p < 0,01$); эукинетический тип: Ve = 0,93 ± 0,02 м/с ($p < 0,01$); Ve/Va = 1,88 ± 0,06 усл. ед. ($p < 0,05$); гиперкинетический тип: Ve = 0,87 ± 0,01 м/с ($p < 0,001$); Ve/Va = 1,72 ± 0,17 усл. ед. ($p < 0,05$)). Снижение относительно контроля показателей Ve и Ve/Va достигло максимума при гипокинетическом типе ЦГД.

После пробы с ДФН (табл. 26) Ve/Va у этих детей возрастало незначительно в основном за счет увеличения кровенаполнения в период предсердной систолы (+35%). Данные изменения являются прогностически неблагоприятными, т. к. являются предиктором диастолической дисфункции 1 типа.

Таким образом, при оценке показателей эхоКГ у детей с ПАГ и фенотипическими признаками НСТД нами выявлены разнонаправленные изменения ЦГД, которые зависели от ее типа, и тенденция к формированию диастолической дисфункции 1 типа с преобладанием кровотока во время предсердной систолы. Проба с ДФН установила напряженность компенсаторных механизмов, а при оценке диастолической функции обнаружены признаки перераспределения потоков крови в период диастолы.

Таблица 25

Показатели диастолической функции сердца у детей и подростков с артериальной гипотензией и фенотипическими признаками недифференцированной соединительнотканной дисплазии в зависимости от типа центральной гемодинамики, M ± m

Группы		Ve, м/с	Va, м/с	Ve/Va, усл. ед.
Дети с НСТД (n = 64) с разными типами ЦГД	гипокинетический тип	0,86 ± 0,04**	0,54 ± 0,02	1,63 ± 0,12**
	эукинетический тип	0,93 ± 0,02**	0,49 ± 0,02	1,88 ± 0,06*
	гиперкинетический тип	0,87 ± 0,01***	0,51 ± 0,04	1,72 ± 0,17*
Контроль (n = 12)		1,04 ± 0,03	0,48 ± 0,04	2,27 ± 0,16

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 26

Диастолическая функция сердца у детей и подростков с артериальной гипотензией и фенотипическими признаками недифференцированной соединительнотканной дисплазии после пробы с дозированной физической нагрузкой, M ± m

Показатель	Исходно	После ДФН
Ve, м/с	0,90 ± 0,02	1,15 ± 0,03***
Va, м/с	0,51 ± 0,01	0,69 ± 0,06**
Ve/Va, усл. ед.	1,80 ± 0,06	2,00 ± 0,2

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями аналогичной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

3.3. Состояние центральной гемодинамики у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией в зависимости от тяжести течения

Для полной и объективной оценки деятельности сердечно-сосудистой системы мы провели анализ ЦГД в зависимости от тяжести течения АГ. На основании критериев тяжести клинических проявлений [158] мы выделили 3 группы: 1 группа – дети с легким течением АГ (30%); 2 группа – со среднетяжелым (55%); 3 группа – с тяжелым (15%).

При оценке параметров гемодинамики у детей с АГ (табл. 27) отмечена непосредственная зависимость изменений морфометрических показателей гемодинамики от тяжести течения заболевания. Нами выявлена тенденция к снижению ОПСС по мере усугубления тяжести заболевания, достигающая минимума в группе с тяжелым течением ПАГ. Подобные тенденции выявлены и для показателей, характеризующих кровоток в легочной артерии (снижение скорости и давления) (Vла – 0,91 ± 0,04 ($p < 0,05$); 0,89 ± 0,02 ($p < 0,01$) и 0,76 ± 0,16 м/с ($p < 0,05$); СДЛА – 13,95 ± 0,72 ($p < 0,01$); 12,86 ± 0,42 ($p < 0,05$) и 12,80 ± 0,22 мм рт. ст. ($p < 0,01$) соответственно). Перечисленные изменения отражают один из основных патогенетических механизмов развития АГ и подтверждают непосредственную зависимость тонуса сосудов и уровня АД.

Отмеченные отклонения сочетались с признаками компенсаторного усиления насосной функции. ДдЛЖ и КДО возрастали в соответствии с утяжелением течения и достоверно отличались от контроля в группах со среднетяжелым и тяжелым вариантами (ДдЛЖ – 43,06 ± 0,73 ($p < 0,05$) и 43,2 ± 1,08 мм ($p < 0,05$); КДО – 84,72 ± 3,27 ($p < 0,01$) и 87,22 ± 4,69 мм^3 ($p < 0,05$) соответственно). По закону Франка – Старлинга [189], увеличение КДО влекло за собой возрастание УО (62,45 ± 2,39 ($p < 0,05$) и 63,94 ± 3,58 мл ($p < 0,05$) во 2 и 3 группах соответственно), в то же время сократительная способность с нарастанием тяжести патологического процесса имела тенденцию к снижению (ФУ – 39,36 ± 0,86 ($p < 0,05$) и 38,36 ± 1,57% ($p < 0,05$) соответственно).

Таблица 27

Показатели эхокардиографии у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией в зависимости от тяжести течения

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Легкое течение ПАГ (n = 22)	Среднетяжелое течение ПАГ (n = 41)	Тяжелое течение ПАГ (n = 11)
ДПЖ, мм	16,28 ± 0,57	19,85 ± 1,19*	18,27 ± 0,63*	17,76 ± 0,35*
ДЛП, мм	25,33 ± 0,5	24,95 ± 0,67	27,34 ± 0,67*	24,75 ± 1,05
ДдЛЖ, мм	40,04 ± 1	40,82 ± 1,02	43,06 ± 0,73*	43,2 ± 1,08*
ДсЛЖ, мм	22,60 ± 0,76	24,88 ± 0,8*	25,63 ± 0,51*	25,78 ± 1,02*
ТМЖП, мм	7,45 ± 0,38	7,21 ± 0,21	7,02 ± 0,17	7,27 ± 0,27
ТЗСЛЖ, мм	6,98 ± 0,46	7,06 ± 0,22	7,08 ± 0,2	7,01 ± 0,17
ОТС, мм	0,21 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,17 ± 0,01*	0,15 ± 0,01*
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	14,57 ± 1,15	14,79 ± 0,87	15,14 ± 0,65	13,93 ± 0,39
КДО, мм³	70,90 ± 4,25	77,09 ± 4,15	84,72 ± 3,27*	87,22 ± 4,69*
КСО, мм^3	17,66 ± 1,36	22,72 ± 1,99*	24,17 ± 1,11***	24,68 ± 2,62*
ФВ, %	72,73 ± 1,78	70,98 ± 1,56	71,7 ± 0,93	70,71 ± 1,85
ФУ, %	43,37 ± 1,72	43,37 ± 2,91	39,36 ± 0,86*	38,36 ± 1,57*

Окончание табл. 27

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Легкое течение ПАГ (n = 22)	Среднетяжелое течение ПАГ (n = 41)	Тяжелое течение ПАГ (n = 11)
УО, мл	53,24 ± 3,58	53,49 ± 2,97	62,45 ± 2,39*	63,94 ± 3,58*
УИ, усл. ед.	40,07 ± 1,85	40,11 ± 2,03	42,3 ± 1,85	40,25 ± 2,38
МОК, л/мин	4,29 ± 0,27	3,96 ± 0,27	4,46 ± 0,22	4,63 ± 0,38
СИ, усл. ед.	3,26 ± 0,18	3,03 ± 0,21	3,19 ± 0,13	3,01 ± 0,28
Vла, м/с	1,1 ± 0,07	0,91 ± 0,04*	0,89 ± 0,02**	0,76 ± 0,16*
Дла, мм	20,34 ± 0,55	19,7 ± 0,61	20,5 ± 0,48	21,38 ± 0,81
СДЛА, мм рт. ст.	22,55 ± 1,64	13,95 ± 0,72**	12,86 ± 0,42**	12,80 ± 0,22**
Дао, мм	25,38 ± 0,73	22,88 ± 0,61*	25,08 ± 0,55	23,11 ± 0,7*
Vao, м/с	1,36 ± 0,05	1,34 ± 0,05	1,27 ± 0,04	1,39 ± 0,1
ОПСС, дин /с	1488,28 ± 105,00	1570,73 ± 123,37	1331,42 ± 60,67	1321,87 ± 144,24

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Это вело к снижению ФВ, увеличению систолических размеров ЛЖ (ДсЛЖ – 24,88 ± 0,8 ($p < 0,01$); 25,63 ± 0,51 ($p < 0,05$) и 25,78 ± 1,02 мм ($p < 0,05$); КСО – 22,72 ± 1,99 ($p < 0,05$); 24,17 ± 1,11 ($p < 0,001$) и 24,68 ± 2,62 мм^2 ($p < 0,05$) соответственно) и увеличению ДПЖ (19,85 ± 1,19 ($p < 0,05$); 18,27 ± 0,63 ($p < 0,05$) и 17,76 ± 0,35 мм ($p < 0,05$) соответственно). Признаки расширения камер сердца сочетались с уменьшением ОТС миокарда по мере утяжеления течения (0,19 ± 0,01; 0,17 ± 0,01 ($p < 0,05$) и 0,15 ± 0,01 мм ($p < 0,05$)).

Проба с ДФН у детей с ПАГ (табл. 28) выявила признаки быстрого истощения сердечно-сосудистой системы, выраженность которого напрямую зависела от тяжести течения заболевания и проявлялась снижением УО, незначительным ростом ФВ. В группе со среднетяжелым и тяжелым течением ПАГ отмечена тенденция к компенсаторному возрастанию сократительной способности миокарда – увеличению ФУ по мере утяжеления течения. МОК и СИ оказались наиболее высокими в группе со среднетяжелым течением (+54 и +41%) за счет максимального возрастания ЧСС (на 50%), а в группе с тяжелым течением изменения МОК, СИ и ЧСС были минимальными (+19, 28 и 38% соответственно). Данные изменения свидетельствуют о приспособительных изменениях гемодинамики и их ограничительном характере при нарастании тяжести.

При оценке диастолической функции (табл. 29) также прослеживалась четкая зависимость изменения показателей гемодинамики от тяжести течения ПАГ. Мы выявили, что Ve ЛЖ имела тенденцию к снижению при всех трех вариантах течения ПАГ (0,97 ± 0,03 ($p < 0,05$); 0,93 ± 0,03 ($p < 0,05$) и 0,99 ± 0,11 м/с соответственно), а Va максимально возрастала при тяжелом течении (0,65 ± 0,02 м/с; $p < 0,05$), что вело к снижению отношения Ve/Va, минимальное значение которого отмечено при тяжелом течении (1,17 ± 0,47 усл. ед.; $p < 0,05$). Перечисленные изменения показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, говорят о преимущественном его наполнении в период ранней диастолы и создают предпосылки к формированию диастолической дисфункции 1 типа, вероятность развития которой возрастает при нарастании тяжести ПАГ.

Таблица 28

Изменение параметров центральной гемодинамики после пробы с дозированной физической нагрузкой в зависимости от тяжести течения первичной артериальной гипотензии, M ± m

Показатель	Легкая степень тяжести ПАГ (n = 22)		Средняя степень тяжести ПАГ (n = 41)		Тяжелая степень течения ПАГ (n = 11)	
	исходно	после ДФН	исходно	после ДФН	исходно	после ДФН
МОК, л/мин	3,96 ± 0,27	5,46 ± 0,49*	4,46 ± 0,22	6,52 ± 0,3***	4,63 ± 0,38	5,49 ± 0,43
СИ, усл. ед.	3,03 ± 0,21	3,99 ± 0,36*	3,19 ± 0,13	4,5 ± 0,22***	3,01 ± 0,28	3,85 ± 0,24*
ЧСС, уд./мин	73,77 ± 2,48	109,58 ± 4,17***	75,12 ± 1,79	113,5 ± 3,59***	76,73 ± 4,43	105,73 ± 3,04***
УО, мл	53,49 ± 2,97	49,77 ± 4,16	62,45 ± 2,39	56,89 ± 3,11	63,94 ± 3,58	58,74 ± 3,51
ФВ, %	70,98 ± 1,56	74,89 ± 2,86	70,45 ± 1,92	76,28 ± 1,09*	70,71 ± 1,85	75,98 ± 1,7*
ФУ, %	43,37 ± 2,91	46,17 ± 2,36	39,36 ± 0,86	44,88 ± 1,11***	38,36 ± 1,57	44,08 ± 1,52*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями аналогичной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 29

Диастолическая функция сердца у детей и подростков в зависимости от тяжести течения артериальной гипотензии в покое

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Легкое течение (n = 22)	Среднетяжелое течение (n = 41)	Тяжелое течение (n = 11)
Ve, м/с	1,04 ± 0,03	0,97 ± 0,03*	0,93 ± 0,03*	0,99 ± 0,11
Va, м/с	0,48 ± 0,04	0,50 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,65 ± 0,02* a*
Ve/Va, усл. ед.	2,27 ± 0,16	2,00 ± 0,13	1,81 ± 0,1*	1,17 ± 0,47*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; по сравнению с 1 группой: a* – $p < 0,05$; a** – $p < 0,01$; a*** – $p < 0,001$.

Глава 4. АНАЛИЗ СУТОЧНЫХ КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

4.1. Изменение параметров суточного мониторирования артериального давления у детей с артериальной гипотензией

Уровень АД является важнейшим показателем состояния сердечно-сосудистой системы и основным ориентиром в диагностике АГ. С целью более детальной оценки уровня АД у 55 обследуемых проведен анализ СМАД. Дети были разделены на группы относительно степени снижения АД, группа пациентов с АД ниже 10 процентиля и ниже 5 процентиля. В качестве контроля использованы литературные данные [45, 122]. При анализе рассчитывались следующие параметры:

- показатели, характеризующие уровень АД (среднее САД, ДАД за день и ночь, пульсовое АД (ПАД) за сутки).
- показатели, характеризующие частоту сердечных сокращений (ЧСС) (максимальные, минимальные и средние значения) за день, ночь и сутки.
- показатели вариабельности АД (стандартное отклонение АД за день и ночь, СНС).
- показатели АД, характеризующие степень отклонения от нормы (длительность гипотонических эпизодов: индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП) в различные периоды суток).
- показатели, характеризующие утреннюю динамику АД (величина и скорость утреннего подъема давления).

Анализ САД и ДАД (табл. 30) показал, что их величина снижалась при увеличении выраженности АГ в группе. Среднее САД в дневные и ночные часы в обеих группах наблюдения было ниже контрольных показателей: 111,32 ± 1,18; 105,97 ± 1,08 ($p < 0,05$); 117 ± 9,7 и 98,58 ± 1,15; 93,03 ± 1,04 ($p < 0,05$); 101,3 ± 6,3 мм рт. ст. соответственно. Изменения среднего дневного и ночного ДАД имели аналогичные тенденции: 65,32 ± 0,97; 64,87 ± 1,2; 71,4 ± 7,3 и 53,29 ± 1,15; 51,77 ± 1,05; 56,8 ± 8,1 мм рт. ст. соответственно.

Гемодинамической основой снижения САД и ДАД, как мы полагаем, является уменьшение ударного и минутного выброса сердца, снижение периферического сопротивления сосудов и уменьшения венозного возврата крови к сердцу [31]. Однако нами выявлено достоверное повышение среднесуточного ПАД в обеих группах относительно контроля: 45,87 ± 1,2; 41,63 ± 1,08; 36,7 ± 3,8 мм рт. ст. соответственно. Повышение ПАД является признаком неравномерного снижения САД и ДАД у детей с АГ.

Таблица 30

Показатели, характеризующие уровень артериального давления в различные периоды суток у детей с артериальной гипотензией

Показатели	Контроль	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 25)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 30)
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	117,0 ± 9,7	111,32 ± 1,18	105,97 ± 1,08**
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	71,4 ± 7,3	65,32 ± 0,97	64,87 ± 1,2
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	101,3 ± 6,3	98,58 ± 1,15	93,03 ± 1,04** ***
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	56,8 ± 8,1	53,29 ± 1,15	51,77 ± 1,05
ПАД за сутки, мм рт. ст.	36,7 ± 3,8	45,87 ± 1,2*	41,63 ± 1,08** ***

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – между контролем и 1 группой; ** – между контролем и 2 группой; *** – между 1 и 2 группами.

Величина ЧСС в группах с АГ возрастает при снижении уровня АД как по среднесуточным измерениям, так и по результатам дневных и ночных измерений (табл. 31).

Достоверные отличия ЧСС за день, ночь и сутки относительно контроля отмечены в группе с АД ниже 5 процентиля (95,89 ± 1,92 ($p < 0,05$); 74,04 ± 1,77 ($p < 0,05$); 90,74 ± 1,94 ($p < 0,05$) и 77,75 ± 13,95; 62,05 ± 9,8 и 73,5 ± 14,4 соответственно). Возрастание ЧСС, вероятно, является компенсаторной реакцией, направленной на адаптацию функций сердечно-сосудистой системы в условиях АГ.

Таблица 31

Частота сердечных сокращений в различные периоды суток у детей с артериальной гипотензией

Показатели	Контроль	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 25)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 30)
ЧСС средняя за день, уд./мин	77,75 ± 13,95	92,1 ± 1,81	95,89 ± 1,92*
ЧСС средняя за ночь, уд./мин	62,05 ± 9,8	72,53 ± 2,14	74,04 ± 1,77*
ЧСС средняя за сутки, уд./мин	73,5 ± 14,4	88,17 ± 2,32	90,74 ± 1,94*

Примечание. Статистическая значимость различий между контролем и 1 группой: * – $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 32, у детей с АГ существенно меняется выраженность колебаний, как САД, так и ДАД в течение суток, особенно отчетливо выраженное в ночные часы.

Меньшая вариабельность показателей АД, как мы полагаем, имеет в своей основе высокую чувствительность барорефлексов, связанных с адаптивными изменениями гемодинамики в течение суток, при этом искажение суточного профиля АД опережает морфологические признаки ремоделирования ЛЖ [136].

Таблица 32

Вариабельность артериального давления у детей с артериальной гипотензией

Показатели	Норма	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 25)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 30)
Вариабельность дневного САД, мм рт. ст.	15,0	10,72 ± 0,52*	10,65 ± 0,62*
Вариабельность ночного САД, мм рт. ст.	15,0	9,84 ± 0,95*	7,46 ± 0,51*
Вариабельность дневного ДАД, мм рт. ст.	14,0	10,60 ± 0,47*	10,25 ± 0,49*
Вариабельность ночного ДАД, мм рт. ст.	12,0	7,84 ± 0,5*	7,04 ± 0,35*

Примечание. Статистическая значимость различий между контролем и группой наблюдения: * – $p < 0,05$.

При оценке степени ночного снижения АД (табл. 33) выявлено усиленное снижение САД и ДАД у детей с АГ, выраженность которой была прямо пропорциональна ее тяжести. Повышенная степень ночного снижения АД связана с преобладанием парасимпатического влияния нервной системыи снижением выработки катехоламинов в ночной период у детей с АГ [45]. Суточные колебания тонуса вегетативной нервной системы тесно связаны с циклом свет – темнота и, соответственно, сон – бодрствование. Важным звеном в регуляции суточных колебаний содержания катехоламинов является гормон эпифиза мелатонин, способный подавлять активность симпатоадреналовой системы путем прямого действия на синтез норадреналина и серотонина в гипоталамусе [14, 159].

Таблица 33

Степень ночного снижения артериального давления
у детей с артериальной гипотензией

Показатели	Норма	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 25)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 30)
СНС САД, мм рт. ст.	9,8 ± 2,8	11,38 ± 0,89	12,17 ± 0,95
СНС ДАД, мм рт. ст.	13,9 ± 4,2	18,39 ± 1,54	19,83 ± 1,47*

Примечание. Статистическая значимость различий между контролем и группой наблюдения: * – $p < 0,05$.

Ряд исследований описывает непосредственную связь серотонинергической дисрегуляции с развитием АГ [131]. Процессы конъюгации катехоламинов [173] также подвержены определенной суточной периодичности.

Таким образом, ночное снижение уровня биологически активных катехоламинов может быть обусловлено эндогенной системой сульфоконъюгации и, наоборот, деактивация этой системы в более поздний период сна способствует значительному утреннему увеличению концентрации циркулирующих активных катехоламинов [99]. Кроме ингибиции синтеза катехоламинов, мелатонин сам оказывает непосредственное влияние на уровень АД путем регуляции сосудистого тонуса. Последние исследования доказали присутствие рецепторов к мелатонину в мышечном слое и эндотелии сосудов [168, 223] и его непосредственного участия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний [178, 197, 201], среди которых и нейроциркуляторная дистония [132]. Синтез мелатонина регулируется посредством передачи нервного импульса с фоторецепторных клеток сетчатки через ретино-гипоталамический тракт в ЦНС при непосредственном участии моноаминов (допамин, норадреналин, гистамин, серотонин) и имеет циркадную зависимость [188]. Итак, повышенная степень ночного снижения АД у подростков с АГ, вероятно, обусловлена сложными изменениями нейрогуморальной регуляции циркадного ритма АД при участии мелатонина, катехоламинов и других вазоактивных субстанцийпри активации парасимпатической ВНС.

Для детального изучения характера ночного снижения АД мы провели анализ частоты отдельных диапазонов СтИ у детей с АГ.

Как видно из таблицы 34, по мере снижения АД увеличивается число детей с повышенной степенью ночного снижения в основном за счет диастолического компонента.

Гемодинамической основной снижения АД в ночное время, как мы полагаем, является уменьшение сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов, которые коррелирует со снижением симпатической и

повышением парасимпатической активности. Определенный вклад в снижение вариабельности АД вносит ночное повышение чувствительности барорефлекса. Ночное повышение чувствительности барорефлекса сопряжено с изменением вегетативного тонуса, вносит большую стабильность в уровень АД ночью [122].

Таблица 34

Диапазоны суточного индекса у детей
с артериальной гипотензией, %

Показатель	10 процентиль (n = 25)		5 процентиль (n = 30)	
	САД	ДАД	САД	ДАД
СтИ < 10%	28	12	23,3	13,3
СтИ = 10–20%	68	48	76,7	36,7
СтИ > 20%	4	40	0	15,5

Значения нагрузки пониженным АД у детей с АГ возрастают по мере их снижения (табл. 35). ИВ и ИИ отражает стабильность гипотензии, ИП учитывает одновременно и величину, и продолжительность изменения АД. Анализ показателей выявил разнонаправленные изменения систолических и диастолических показателей нагрузки гипотензией в течение суток. Систолический ИВ и ИИ в дневные часы превышал норму в группе с более выраженной АГ (ИВ – 24,16 ± 2,48%; норма – менее 22,5; ИИ – 21,68 ± 2,67%; норма – менее 20). При анализе показателей за ночной период длительность снижения САД не превышала норму в обеих группах наблюдения. ИВ, ИИ и ИП ДАД за дневной и ночной периоды в обеих группах превышали установленные нормативы (ИВ – 21,45 ± 4,78% и 21,98 ± 3,8; норма – менее 10%; ИИ – 24,71 ± 4,35% и 24,35 ± 3,55; норма – менее 10%; ИП – 10,98 ± 1,79 и 11,31 ± 2,02 мм рт. ст.×ч; норма – менее 10 мм рт. ст.×ч). Однако стоит отметить, что за сутки показатели как САД, так и ДАД не выходили за пределы установленных нормативов. Возможно, отсутствие единых критериев оценки уровня АД по результатам СМАД при АГ у детей ведет к погрешностям при

его анализе. Снижение САД в дневные часы, как мы полагаем, в большей мере обусловлено снижением сердечного выброса, а снижение ДАД в ночной и дневной период – уменьшением общего периферического сопротивления сосудов вследствие повышенной парасимпатической активности.

Таблица 35

Показатели нагрузки давлением у детей с артериальной гипотензией

Показатели	Норма	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 25)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 30)
ИП САД днем, мм рт. ст.×ч	< 20	11,39 ± 3,03	11,67 ± 1,67
ИВ САД днем, %	< 22,5	21,68 ± 3,78	24,16 ± 2,48
ИИ САД днем, %	< 20	18,26 ± 3,74	21,68 ± 2,67
ИП ДАД днем, мм рт. ст.×ч	< 10	16,17 ± 3,73	17,24 ± 2,45
ИВ ДАД днем, %	< 15	19,99 ± 3,59	21,09 ± 2,56
ИИ ДАД днем, %	< 15	21,37 ± 3,61	21,85 ± 2,79
ИП САД ночью, мм рт. ст.×ч	< 10	3,25 ± 0,98	4,07 ± 1,34
ИВ САД ночью, %	< 12,5	9,03 ± 3,01	11,06 ± 3,1
ИИ САД ночью, %	< 10	7,47 ± 2,19	10,97 ± 2,74
ИП ДАД ночью, мм рт. ст.×ч	< 10	10,98 ± 1,79	11,31 ± 2,02
ИВ ДАД ночью, %	< 10	21,45 ± 4,78	21,98 ± 3,8
ИИ ДАД ночью, %	< 10	24,71 ± 4,35	24,35 ± 3,55
ИП САД сутки, мм рт. ст.×ч	N нет	12,25 ± 2,88	15,42 ± 2,56
ИВ САД сутки, %	< 25	10,31 ± 2,29	16,51 ± 2,27
ИИ САД сутки, %	< 25	11,9 ± 2,6	19,08 ± 2,44
ИП ДАД сутки, мм рт. ст.×ч	N нет	22,56 ± 4,02	23,42 ± 3,09
ИВ ДАД сутки, %	< 25	20,17 ± 2,79	20,83 ± 2,65
ИИ ДАД сутки, %	< 25	20,27 ± 3,27	20,54 ± 2,69

Величина утреннего подъема АД в рассматриваемых группах находилась в пределах нормы (табл. 36). Однако нами выявлена повышенная скорость утреннего подъема САД и ДАД, более быстрый подъем которых был выявлен в группе пациентов с АД ниже 10 процентиля. Вероятно, это связано с хорошими компенсаторными возможностями, способствующими повышению уровня АД.

Таблица 36

Утренняя динамика артериального давления у детей с артериальной гипотензией

Показатели	Норма	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 25)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 30)
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	< 56,5	38,96 ± 2,74	32,1 ± 1,95
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	< 56,5	33,78 ± 1,47	29,33 ± 1,61
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст.	< 10	22,34 ± 2,92	13,59 ± 2,97
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	< 10	20,72 ± 4,28	15,9 ± 3,4

В физиологических условиях утренний пик АД обусловлен циркадными ритмами симпатоадреналовой системы и нейрогуморальных вазоактивных субстанций. В утренние часы повышается активность α-адренорецепторов [188], значительно увеличивается концентрация катехоламинов [176, 217], активность ренина и уровень кортизола в плазме крови [99]. За счет усиления воздействия одного или нескольких этих факторов возможен ускоренный подъем АД. Изучение утреннего подъема АД в настоящее время имеет большое значение, так как на эти часы приходится наибольшая частота наступления внезапной смерти, развития мозговых инсультов и инфарктов миокарда [159]. Непосредственное участие в регуляции утреннего АД принимает и мелатонин, который обладает способностью ингибировать выделение тромбоцитами серотонина, оказывающего местное вазоконстрикторное действие [205].

Авторами последних исследований показано, что эффективность ингибиции мелатонином выделения тромбоцитами серотонина также минимальна в утренние часы [132, 205]. Мы предполагаем, что ускорение скорости утреннего подъема АД связано с вазоконстрикцией вследствие изменения нейрогуморальной регуляции, в том числе неэффективной ингибиции серотонина мелатонином в утренние часы.

Таким образом, при анализе суточного ритма АД у детей с АГ, несмотря на невысокие показатели нагрузки гипотензией, нами выявлены признаки изменения суточного профиля АД, которые носят функциональный характер. Однако при истощении адаптационных резервов эти изменения могут приобретать более стойкий характер.

4.2. Эндотелиальная функция (оксид азота и количество циркулирующих эндотелиоцитов) при артериальной гипотензии, их взаимосвязь с показателями центральной гемодинамики

Важную роль в регуляции АД отводят сосудистому эндотелию, который вырабатывает множество биологически активных веществ, важнейшим из которых считается NO. NO – тканевой гормон, который обеспечивает активную вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывает антипролиферативное, антиапоптическое и антитромботическое действие [17, 92]. Он является одним из главных факторов, регулирующих кровоток и АД [208, 222].

При оценке стабильных продуктов окисления оксида азота – нитрат ионов (NO_3^-) у подростков с АГ выявлено достоверное увеличение их концентрации в крови по сравнению со здоровыми исследуемыми (табл. 37). Концен-

трация нитрат-ионов возрастала по мере снижения АД (23,49 ± 1,3 ($p < 0,05$); 22,67 ± 0,72 ($p < 0,05$) и 20,5 ± 1,37 мкмоль/л в 1, 2 и контрольной группах соответственно).

Таблица 37

Концентрация продуктов оксида азота
и количество десквамированных эндотелиоцитов
в крови у детей с первичной артериальной гипотензией

Показатель	Здоровые (n = 12)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 13)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 3)
NO3, мкмоль/л	20,50 ± 1,37	23,49 ± 1,30*	22,67 ± 0,72*
ЦЭ, 10/л	2,50 ± 0,73	15,80 ± 8,16*	15,00 ± 8,00*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$.

Повышенная продукция оксида азота, как мы полагаем, вероятно, осуществлялась за счет экспрессии индуцибельной синтазы (iNOS), вызванной повреждением сосудистого эндотелия вследствие сниженного кровотока и гипоксии клеток в условиях АГ. Известно, что процесс связывания и высвобождения NO зависит от степени оксигенации гемоглобина: деоксигенация гемоглобина сопровождается разрывом нитрозильной связи [169]. Увеличенный синтез оксида азота посредством стимуляции выработки циклической ГМФ в гладкомышечных клетках сосудов вела к стойкой вазодилатации. Повышенные концентрации NO оказывали прямое цитотоксическое действие за счет связи с супероксидным радикалом и образования пироксинитрита. Разрушая клеточные мембраны эндотелиоцитов, пироксинитрит вызывал развитие эндотелиальной дисфункции, признаком которой является увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ) в сыворотке крови [61, 180, 198, 215]. Нами отмечено возрастание десквамированных ЦЭ в сыворотке крови у пациентов с АГ с достоверной зависимостью от степени снижения АД. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции была выше у пациентов с

более низким уровнем АД (15,8 ± 8,16 ($p < 0,05$); 15,00 ± 8,00 10/л ($p < 0,05$) и 4,5 ± 1,47 10/л в 1, 2 и контрольной группах соответственно).

У подростков с АГ и фенотипическими признаками НСТД (уровень оксипролина в крови – 4,44 ± 0,33 мкг/нл, при норме 1,42 мкг/нл) мы отметили также достоверное увеличение содержания оксида азота (NO_3^-) в крови по сравнению со здоровыми исследуемыми (табл. 38) (20,5 ± 1,37 мкмоль/л – в контрольной группе; 28,58 ± 3,12 мкмоль/л – в группе наблюдения, $p < 0,05$). Его повышенная концентрация была сопряжена с увеличением количества десквамированных эндотелиоцитов (2,5 ± 0,73 10/л – в контрольной группе; 7,00 ± 1,31 10/л – в группе наблюдения, $p < 0,05$).

Таблица 38

Состояние эндотелиальной функции
(концентрация продуктов оксида азота крови
и количество циркулирующих эндотелиоцитов) у детей
с первичной артериальной гипотензией и фенотипическими признаками
недифференцированной соединительнотканной дисплазии

Показатель	Здоровые (n = 12)	Дети с АГ и ФП НСТД (n = 18)
NO3, ммоль/л	20,50 ± 1,37	28,58 ± 3,12*
ЦЭ, 10/л	2,50 ± 0,73	7,00 ± 1,31*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$.

Известно, что повышение концентрации оксида азота создает предпосылки к развитию эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует повышение количества циркулирующих эндотелиоцитов. Избыток NO может вызвать полную потерю сосудистой реактивности на прессорные стимулы [61], что является прогностически неблагоприятным. Действие NO на сердечно-сосудистую систему не ограничивается лишь влиянием на сосудистый тонус. В сердце оксид азота усиливает релаксацию желудочков и увеличивает диастолическую растяжимость путем повышения внутриклеточной концентрации цГМФ [93, 214].

Мы оценили связь параметров ЦГД с концентрацией оксида азота крови и количеством циркулирующих эндотелиоцитов с помощью корреляционного анализа. У детей с АГ отмечались разнонаправленные взаимосвязи между концентрацией нитрат-ионов крови и показателями ЦГД. Во всех трех группах наблюдения отмечены корреляционные взаимосвязи между концентрацией оксида азота и показателями, характеризующими систолическую функцию левого желудочка (МОК, ФВ, ФУ, УО, УИ) (рис. 2, табл. 39).

Однако стоит отметить, что при нарастании тяжести АГ изменялось направление связи. В группе с АД ниже 10 процентиля отмечались положительные взаимосвязи, то есть при повышении сердечного выброса происходило компенсаторное увеличение синтеза оксида азота, который способствовал вазодилатации и адекватному снижению периферического сосудистого сопротивления. В группе с АД ниже 5 процентиля и с фенотипическими признаками НСТД связь была отрицательной, что свидетельствовало о нарушении регуляторных механизмов синтеза оксида азота.

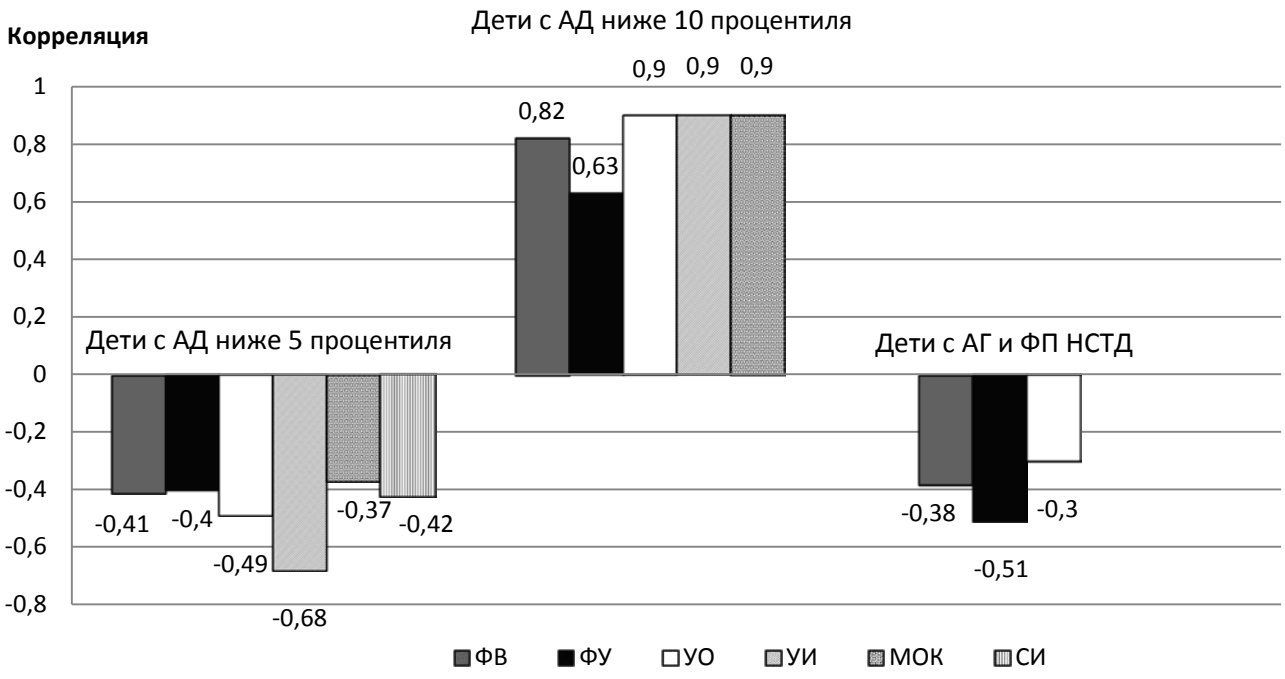


Рис. 2. Корреляционные связи концентрации NO_3^- с показателями систолической функции левого желудочка

Таблица 39

Корреляционные взаимосвязи между количеством оксида азота и показателями центральной гемодинамики у детей с артериальной гипотензией

Показатель	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 13)	Дети с АД ниже 10 процентиля (n = 3)	Дети с АГ и ФП НСТД (n = 18)
ДПЖ, мм	0,3	-0,53	–
ДЛП, мм	–	0,59	-0,75
ДдЛЖ, мм	-0,43	–	–
ДсЛЖ, мм	–	-0,53	–
ТМЖП, мм	–	-0,53	0,35
ТЗСЛЖ, мм	0,30	–	–
ОТС, мм	0,31	-0,54	–
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	0,3	0,85	–
КДО, мм³	-0,45	–	–
КСО, мм^3	–	-0,62	0,32
ФВ, %	-0,41	0,82	-0,38
ФУ, %	-0,40	0,63	-0,51
УО, мл	-0,49	0,90	-0,30
УИ, усл. ед.	-0,68	0,90	–
МОК, л/мин	-0,37	0,90	–
СтИ, усл. ед.	-0,42	–	–
Vла, м/с	–	–	-0,65
Дла, мм	-0,42	-0,51	–
СДЛА	0,56		–
Дао, мм	–	-0,80	-0,45
Vao, м/с	–	-0,53	–
ОПСС, дин/с	0,42	-0,32	–
Ve, м/с	–	–	–
Va, м/с	0,3	–	-0,36
Ve/Va	-0,3	–	0,30

Вероятно, при увеличении насосной функции у пациентов с выраженной ПАГ выработка оксида азота снижалась, демонстрируя нарушение функции сосудистого эндотелия и формирования эндотелиальной дисфункции. В подтверждение этому нами выявлены наиболее сильные корреляционные взаимосвязи между показателями систолической функции ЛЖ (ФВ, ФУ, УО, УИ, МОК) и числом десквамированных эндотелиоцитов у детей с более низкими цифрами АД (табл. 40). По всей видимости, при снижении уровня АД усиливаются гипоксические влияния на клетки эндотелия, развивается эндотелиальная дисфункция, в результате чего нарушается биосинтез оксида азота. Это подтверждает литературные данные об изменении эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с ПАГ [103].

У детей с фенотипическими признаками НСТД взаимосвязи показателей эндотелиальной функции (нитрат-ионов и циркулирующих эндотелиоцитов) и структурных характеристик сердца были слабыми, а взаимозависимости показателей гемодинамики (ДПЖ, ДЛП, ДдЛЖ, КДО, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТС, Дла) изменяли свое направление с нарастанием степени артериальной гипотензии, составляя основу для развития диастолической дисфункции 1 типа.

Эти тенденции у подростков с АД ниже 5 процентиля сопровождались увеличением концентрации оксида азота крови и циркулирующих эндотелиоцитов, что подтверждалось данными корреляционного анализа: положительная связь между уровнем оксида азота и скоростью кровенаполнения в предсердную систолу (Va), отрицательная связь между оксидом азота и соотношением Ve/Va. Возможно, это связано с тем, что в сердце NO усиливает релаксацию желудочков и увеличивает диастолическую растяжимость [93, 214]. Нами выявлена отрицательная связь между количеством циркулирующих эндотелиоцитов и Va, положительная связь между степенью десквамации эндотелиальных клеток и соотношением Ve/Va.

Итак, посредством корреляционного анализа доказана взаимообусловленность эндотелиальной дисфункции и гемодинамических механизмов формирования АГ у детей.

Таблица 40

Корреляционные взаимосвязи
между количеством десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов
и показателями центральной гемодинамики
у детей с артериальной гипотензией

Показатель	Дети с НСТД (n = 18)	Дети с АД ниже 5 процентиля (n = 13)
ДПЖ, мм	0,43	–
ДЛП, мм	-0,75	0,64
ДдЛЖ, мм	–	0,90
ДсЛЖ, мм	-0,52	0,86
ТМЖП, мм	0,35	–
ТЗСЛЖ, мм	–	-0,39
ОТС, мм	–	-0,81
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	-0,40	–
КДО, мм³	–	0,90
КСО, мм^3	-0,41	0,90
ФВ, %	–	-0,54
ФУ, %	–	-0,60
УО, мл	–	0,71
УИ, усл. ед.	-0,30	0,79
МОК, л/мин	–	0,67
СтИ, усл. ед.	-0,40	–
Vла, м/с	0,51	0,90
Дла, мм	–	0,64
СДЛА	0,40	–
Дао, мм	–	-0,86
Vao, м/с	-0,33	0,30
ОПСС, дин/с	–	–
Ve, м/с	–	–
Va, м/с	–	-0,85
Ve/Va	–	0,43

Глава 5. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

5.1. Информативная ценность изменения показателей центральной гемодинамики в диагностике степени тяжести артериальной гипотензии

Диагностика тяжести течения АГ, несмотря на достижения современной медицины, нередко представляет трудности. В одних случаях легкая АГ остается нераспознанной, а в других имеет место гипердиагностика степени тяжести ПАГ. В итоге диагностические ошибки влекут за собой назначение неадекватного лечения. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость определения информативных клинико-инструментальных показателей, характеризующих тяжесть течения ПАГ.

Мы оценили информативную ценность исследуемых параметров с помощью последовательного анализа Вальда. Для этого вычислялся диагностический коэффициент и информативность [39].

$$ДК = 10 \lg(P1 / P2),$$

где P1 – вероятность наличия признака при ПАГ, P2 – вероятность наличия признака в контрольной группе.

Информативность признака (i) вычислялась по формуле:

$$I = ДК\ 0{,}5(P1 – P2),$$

где ДК – диагностический коэффициент, 0,5 (P1 – P2) – расхождение распределения диапазонов признака у детей исследуемых групп.

Вычисление информативности признака (I) производилось путем суммирования информативностей его диапазонов.

Информативные показатели для суждения о степени тяжести ПАГ приведены в таблицах 41–43.

Затем устанавливались пороговые величины, с помощью которых можно провести оценку достоверности заключения о тяжести течения заболевания. Допуская возможность диагностической ошибки не более 10%, мы определили, что порог для принятия решения о наличии легкой степени тяжести ПАГ равен +9,5, прогностический порог, свидетельствующий об отсутствии легкой степени тяжести ПАГ, равен -9,5. Для диагностики АГ средней тяжести и тяжелой прогностический порог равен ± 13.

Принцип принятия решения о тяжести течения ПАГ заключается в последовательном суммировании диагностических коэффициентов, соответствующих найденным у детей градациям признаков, до достижения одного из прогностических порогов (± 9,5 либо ± 13).

Таблица 41

Информативная значимость показателей центральной гемодинамики при легкой степени тяжести артериальной гипотензии

№	Функциональные показатели	Диагностическая ценность
1.	Диаметр аорты	1,44
2.	Скорость в легочной артерии	1,31
3.	Конечный систолический объем	1,02
4.	Систолический диаметр левого желудочка	0,68
5.	Отношение Ve/Va	0,62
6.	Конечный диастолический объем	0,61
7.	Фракция выброса	0,57
8.	Скорость раннего диастолического наполнения (Ve)	0,57

Если ни один из порогов не достигнут, значит недостаточно информации для того, чтобы диагностировать тип течения АГ с вероятностью ошибки не более 10%.

Диагностическая эффективность предложенной формализованной таблицы подвергалась проверке, в ходе которой в 16% случаев зафиксированы ошибочные результаты, неопределенный ответ выявлен в 16%. В остальных 68% случаев с высокой степенью достоверности получено правильное заключение.

Таблица 42

Информативная значимость показателей центральной гемодинамики при средней степени тяжести артериальной гипотензии

№	Функциональные показатели	Диагностическая ценность
1.	Конечный систолический объем	2,36
2.	Конечный диастолический объем	2,04
3.	Ударный объем	1,00
4.	Фракция укорочения	1,00
5.	Диастолический диаметр левого желудочка	0,89
6.	Фракция выброса	0,74
7.	Отношение Ve/Va	0,69
8.	Систолический диаметр левого желудочка	0,68
9.	Диаметр левого предсердия	0,62
10.	Относительная толщина стенки миокарда	0,57
11.	Скорость наполнения во время предсердной систолы (Va)	0,56
12.	Скорость в легочной артерии	0,55
13.	Диаметр легочной артерии	0,54
14.	Скорость раннего диастолического наполнения (Ve)	0,51

Таблица 43

Информативная значимость показателей центральной гемодинамики при тяжелой степени тяжести артериальной гипотензии

№	Функциональные показатели	Диагностическая ценность
1.	Скорость в легочной артерии	1,67
2.	Конечный диастолический объем	1,59
3.	Толщина задней стенки левого желудочка	1,47
4.	Диаметр легочной артерии	1,46
5.	Диаметр аорты	1,00
6.	Конечный систолический объем	0,92
7.	Скорость раннего диастолического наполнения (Ve)	0,7
8.	Отношение Ve/Va	0,69
9.	Фракция выброса	0,66
10.	Толщина межжелудочковой перегородки	0,64
11.	Диаметр правого желудочка	0,62
12.	Диастолический диаметр левого желудочка	0,59
13.	Диаметр левого предсердия	0,51

Таблица 44

Формализованная таблица для диагностики первичной артериальной гипотензии легкой степени у подростков

№	Функциональные показатели	Градация признака	Диагностический балл
1.	Систолический диаметр левого желудочка	<22 22–26 >26	+1 -2 +4
2.	Диаметр аорты	<22 22–25 >25	+6 -1 -3
3.	Скорость в легочной артерии	<0,95 >0,95	+4 -3

Окончание табл. 44

№	Функциональные показатели	Градация признака	Диагностический балл
4.	Фракция выброса	<64 64–76 >76	-1 +2 -3
5.	Конечный диастолический объем	<60 60–90 >90	-1 -1 +6
6.	Конечный систолический объем	<20 20–26 >26	-1 -1 +7
7.	Фракция укорочения	<35 35–45 >45	+3 +1 -3
8.	Скорость раннего диастолического наполнения (Ve)	<0,9 >0,9	+6 -1
9.	Скорость наполнения во время предсердной систолы (Va)	<0,5 0,5–0,6 >0,6	-2 +2 -4
10.	Отношение Ve/Va	<1,6 1,6–3,1 >3,1	+2 +1 -5

Таблица 45

Формализованная таблица для диагностики
первичной артериальной гипотензии средней степени у подростков

№	Функциональные показатели	Градация признака	Диагностический балл
1.	Диаметр левого предсердия	< 24 24–29 >29	+1 -1 +6
2.	Диастолический диаметр левого желудочка	< 38 38–43 >43	-5 0 +3

Окончание табл. 45

№	Функциональные показатели	Градация признака	Диагностический балл
3.	Систолический диаметр левого желудочка	< 26 >26	-2 +5
4.	Диаметр легочной артерии	< 20 20–22 >22	-2 +3 -2
5.	Относительная толщина стенки миокарда	< 0,15 0,15–0,25 >0,25	+3 0 -5
6.	Скорость в легочной артерии	< 0,95 >0,95	+3 -2
7.	Фракция выброса	< 64 64–76 >76	+1 +2 -4
8.	Ударный объем	< 45 45–75 >75	-4 0 +6
9.	Конечный диастолический объем	< 60 60-90 >90	-4 -2 +8
10.	Конечный систолический объем	< 20 20–26 >26	-5 +1 +8
11.	Фракция укорочения	< 35 35–45 >45	+4 +1 -5
12.	Скорость раннего диастолического наполнения (Ve)	< 0,9 >0,9	+5 -3
13.	Скорость наполнения во время предсердной систолы (Va)	< 0,5 0,5–0,6 >0,6	-4 +1 -1
14.	Отношение Ve/Va	< 1,6 >1,6	+4 -3

Таблица 46

Формализованная таблица для диагностики
тяжелой первичной артериальной гипотензии у подростков

№	Функциональные показатели	Градация признака	Диагностический балл
1.	Диаметр правого желудочка	< 12,5 12,5–17,5 >17,5	-1 -3 +2
2.	Диаметр левого предсердия	< 24 24–26,49 26,5–29 >29	+3 -1 +3 +2
3.	Диастолический диаметр левого желудочка	< 43 >43	-1 +3
4.	Диаметр легочной артерии	< 20 20–22 >22	-4 +5 -1
5.	Диаметр аорты	< 22 22–25 >25	+2 +4 -3
6.	Толщина межжелудочковой перегородки	< 7 >7	-3 +2
7.	Толщина задней стенки левого желудочка	< 8 >8	+2 -7
8.	Скорость в легочной артерии	< 0,95 >0,95	+4 -4
9.	Фракция выброса	< 64 64–76 >76	+5 +1 -3
10.	Конечный диастолический объем	< 60 60–90 >90	-4 -1 +8
11.	Конечный систолический объем	< 20 20–26 >26	-2 +1 +6
12.	Скорость раннего диастолического наполнения (Ve)	< 0,9 >0,9	+5 -1
13.	Отношение Ve/Va	< 3,1 >3,1	+4 -3

5.2. Сравнительная эффективность комплексов терапии у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией

В настоящее время все большую актуальность в лечении вегетативных расстройств приобретает энерготропная терапия на основе коэнзима Q_{10}, целью которой является нормализация энергетического обмена в тканях. Коэнзим Q_{10} является коферментом и относится к группе убихинонов или бензохинонов. Онотносится к обязательным компонентам электронно-транспортных дыхательных цепей митохондрий. Его основными функциями являются участие в процессе образования энергии и антиоксидантная активность. Принципиальное отличие коэнзима Q_{10} – способность к восстановлению его антиоксидантной активности ферментной системой организма, при этом она превышает более чем в 2 раза активность стандартного комплекса витаминов-антиоксидантов. Немаловажен тот факт, что он может регенерировать активность других антиоксидантов, например витамина Е [5, 6, 29, 151]. Среди патогенетических механизмов формирования АГ важным является срыв энергообмена клеток и тканевая гипоксия, запускающая процессы перекисного окисления, следствием которого является нарушение функций митохондрий и их гибель [97]. Поэтому применение коэнзим Q_{10} является целесообразным при данной патологии. Нами проведено рандомизированное контролируемое исследование эффективности комплексов медикаментозной терапии и характер их влияния на изменения гемодинамических показателей при АГ у детей и подростков.

Нами исследовано 14 детей в возрасте 10–15 лет, страдающих АГ с эукинетическим и гипокинетическим типами ЦГД с уровнем АД ниже 5 процентиля. Все подростки были разделены на 2 группы, идентичные по полу, возрасту, диагнозу и полученной терапии и т. д.:

1 группа (7 подростков) получали стандартный курс терапии (адаптогены, витаминотерапия, ноотропы, препараты, улучшающие мозговую гемоди-

намику, физиолечение) в сочетании с Кудесаном в дозе 45 мг/сут (10–11 капель 3 раза в сутки).

2 группа (7 пациентов) получали только курс стандартной терапии и составляли контрольную группу.

Эффективность комплексов лечения анализировали по характеру изменений клинических проявлений заболевания с вычислением клинического индекса и изменениям показателей эхо- и доплероэхоКГ с оценкой реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку.

В ходе применения Кудесана у детей с ПАГ происходили благоприятные изменения в клиническом течении заболевания (табл. 43).

Таблица 43

Сравнительная характеристика изменений клинического индекса в зависимости от комплекса терапии у детей с артериальной гипотензией

День наблюдения	1 группа (с Кудесаном) (n = 7)	2 группа (без Кудесана) (n = 7)
1	13,00 ± 1,25	16,00 ± 2,34
2	8,86 ± 1,18	7,43 ± 1,31
3	7,57 ± 0,65	7,71 ± 1,32
4	7,29 ± 1,02	6,14 ± 0,63
5	7,00 ± 0,93	7,29 ± 1,13
6	6,29 ± 1,15	4,57 ± 0,48
7	5,86 ± 1,14	5,57 ± 0,90
12	4,86 ± 0,91	4,29 ± 0,78
15	4,14 ± 0,83	5,71 ± 1,46
17	2,86 ± 0,70	3,29 ± 0,84
19	1,14 ± 0,46	3,00 ± 0,58
21	0,29 ± 0,18	2,43 ± 0,37
28	0	1,71 ± 0,18

У пациентов улучшалось самочувствие, снижалась частота, интенсивность и продолжительность цефалгий и кардиалгий, не возникали синкопальные состояния, значительно уменьшались общеневротические проявления и симптомы вегетативной дисфункции, что к концу курса терапии вело к снижению клинического индекса в 1 группе. Во 2 группе клинический индекс снижался, но варьировал, демонстрируя лабильность течения ПАГ и недостаточную стойкость эффекта терапии.

В таблице 44 отражены показатели ЦГД, характеризующие систолическую функцию ЛЖ до и после стандартного лечения и с добавлением Кудесана. В обеих группах после лечения наблюдалась благоприятная динамика: увеличение ОПСС, следствием которого было повышение давления в легочной артерии, ускорение кровотока в легочной артерии и аорте и в конечном итоге нормализация АД.

После терапии улучшалась насосная функция сердца – увеличились МОК, СИ, УО. В 1 группе (сочетание стандартной терапии с приемом Кудесана), кроме перечисленных выше эффектов, нами выявлено улучшение сократительной функции сердца – увеличение ФВ и ФУ, за счет чего снижались ДДЛЖ, ДСЛЖ, КДО и КСО, что влекло уменьшение ИММЛЖ и нарастание ОТС, демонстрируя устранение дилатации камер сердца дополнительным объемом крови, вследствие сниженной сократительной способности миокарда.

При анализе параметров ЦГД после ДФН при проведении терапии (табл. 45) мы установили, что в 1 группе увеличивались МОК и СИ не только за счет тахикардии, как до лечения, но и за счет роста УО. ФВ и ФУ менялись незначительно, что говорит об увеличении адаптационного резерва организма после терапии, включающей Кудесан. В группе 2 тенденции в изменении показателей после пробы с ДФН после лечения не меняли своего направления.

Таблица 44

Показатели эхокардиографии у детей с первичной артериальной гипотензией до и после лечения

Показатель	1 группа (с Кудесаном) (n = 7)		2 группа (без Кудесана) (n = 7)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДдЛЖ, мм	42,07 ± 1,44	41,54 ± 1,46	39,94 ± 1,64	41,2 ± 0,94
ДсЛЖ, мм	24,87 ± 1,38	23,99 ± 1,29	23,91 ± 0,98	23,86 ± 0,96
ТМЖП, мм	6,86 ± 0,26	7,20 ± 0,25	7,12 ± 0,28	7,13 ± 0,27
ТЗСЛЖ, мм	7,21 ± 0,28	7,70 ± 0,21	6,93 ± 0,1	6,95 ± 0,11
ОТС, мм	0,24 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,18 ± 0,01	0,15 ± 0,03
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	17,18 ± 1,24	16,83 ± 1,65	13,19 ± 0,44	11,61 ± 1,99
КДО, мм³	80,00 ± 6,29	79,43 ± 6,17	76,5 ± 4,13	73,86 ± 6,48
КСО, мм^3	22,93 ± 3,11	20,71 ± 2,82	20,14 ± 1,96	20,43 ± 1,92
ФВ, %	68,10 ± 4,17	74,40 ± 1,94	71,55 ± 1,92	71,88 ± 2,06
ФУ, %	40,24 ± 2,21	42,42 ± 1,44	39,99 ± 1,58	42,10 ± 1,99
УО, мл	57,07 ± 3,81	58,71 ± 3,85	50,86 ± 5,56	53,43 ± 5,5
УИ, усл. ед.	45,68 ± 2,65	47,18 ± 2,17	36,93 ± 2,79	38,93 ± 2,76
МОК, л/мин	4,11 ± 0,30	4,22 ± 0,31	3,86 ± 0,42	4,09 ± 0,37
СИ, усл. ед.	3,35 ± 0,27	3,40 ± 0,22	2,78 ± 0,28	3,11 ± 0,20
Vла, м/с	0,92 ± 0,03	1,02 ± 0,04	0,81 ± 0,06	0,85 ± 0,07
Дла, мм	19,89 ± 0,76	20,29 ± 0,60	17,80 ± 1,18	18,29 ± 1,15
СДЛА, мм рт. ст.	13,12 ± 1,36	13,30 ± 1,39	14,27 ± 1,36	14,47 ± 1,3
Дао, мм	22,91 ± 1,01	22,86 ± 0,99	23,88 ± 0,81	24,00 ± 0,82
Vao, м/с	1,30 ± 0,07	1,35 ± 0,08	1,28 ± 0,1	1,31 ± 0,1
ОПСС, дин/с	1412,11 ± 84,58	1492,2 ± 110,62	1338,73 ± 73,76	1402,71 ± 67,9

Таблица 45

Изменение параметров центральной гемодинамики
у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией до и после лечения
в покое и после пробы с дозированной физической нагрузкой, M ± m

Показатель	1 группа (с Кудесаном) (n = 7)				2 группа (без Кудесана) (n = 7)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	исходно	после ДФН	исходно	после ДФН	исходно	после ДФН	исходно	после ДФН
МОК, л/мин	4,11 ± 0,30	5,45 ± 0,75	4,22 ± 0,31	6,93 ± 0,68	3,86 ± 0,42	5,31 ± 0,53	4,09 ± 0,37	5,39 ± 0,56
СИ, усл. ед.	3,35 ± 0,27	4,20 ± 0,86	3,40 ± 0,22	5,78 ± 0,75	2,78 ± 0,28	3,64 ± 0,25	3,11 ± 0,2	3,69 ± 0,22
ЧСС, уд./мин	72,57 ± 4,41	98,67 ± 10,31	72,43 ± 1,44	107,86 ± 7,66	76,57 ± 2,98	110,00 ± 2,04	77,14 ± 1,22	103,00 ± 3,63
УО, мл	57,07 ± 3,81	52,77 ± 3,85	58,00 ± 4,00	63,34 ± 3,47	50,86 ± 5,56	48,25 ± 4,77	53,43 ± 5,50	49,25 ± 4,27
ФВ, %	68,10 ± 4,17	69,13 ± 2,13	74,40 ± 1,94	74,51 ± 1,96	71,55 ± 1,92	75,04 ± 2,57	71,88 ± 2,06	75,54 ± 2,2
ФУ, %	40,24 ± 2,21	39,67 ± 2,00	42,35 ± 1,49	43,26 ± 1,52	39,99 ± 1,58	41,92 ± 1,58	42,10 ± 1,99	43,53 ± 1,53

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с с исходными показателями аналогичной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При оценке диастолической функции ЛЖ у детей обеих групп после лечения (табл. 46) нами выявлены благоприятные тенденции – возрастание величины максимальной Ve, снижение Va, за счет чего повышалось отношение Ve/Va, наглядно демонстрируя положительное влияние терапии и устранение тенденций к развитию диастолической дисфункции. При оценке показателей диастолической функции ЛЖ после пробы с ДФН (табл. 47) тенденции к изменению показателей были аналогичны таковым до пробы. Однако после терапии с Кудесаном благоприятные изменения носили более ощутимый характер.

Таблица 46

Диастолическая функция левого желудочка
у детей с первичной артериальной гипотензией
в зависимости от вида лечения в покое, M ± m

Показатель	Контроль (n = 12)	1 группа (с Кудесаном) (n = 7)		2 группа (без Кудесана) (n = 7)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ve, м/с	1,04 ± 0,03	0,95 ± 0,04	0,99 ± 0,05	0,85 ± 0,04*	0,88 ± 0,05
Va, м/с	0,48 ± 0,04	0,51 ± 0,03	0,48 ± 0,04	0,51 ± 0,01	0,46 ± 0,02
Ve/Va, усл. ед.	2,27 ± 0,16	1,69 ± 0,08*	2,16 ± 0,24	1,91 ± 0,11	1,93 ± 0,07

Таблица 47

Диастолическая функция левого желудочка у детей
с первичной артериальной гипотензией в зависимости от вида лечения
после пробы с дозированной физической нагрузкой, M ± m

Показатель	Контроль (n = 12)	1 группа (с Кудесаном) (n = 7)		2 группа (без Кудесана) (n = 7)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ve, м/с	1,07 ± 0,05	1,34 ± 0,15	1,34 ± 0,16	1,04 ± 0,03	1,08 ± 0,03
Va, м/с	0,56 ± 0,05	0,82 ± 0,09	0,61 ± 0,05	0,61 ± 0,1	0,57 ± 0,1
Ve/Va, усл. ед.	2,13 ± 0,27	1,72 ± 0,22	2,26 ± 0,24	1,85 ± 0,29	2,02 ± 0,32

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Улучшение гемодинамических показателей после стандартной терапии в сочетании с Кудесаном носили более выраженный и стойкий характер по сравнению с курсом стандартной терапии. Мы считаем, что благоприятное влияние лечения, включающего Кудесан, связано с его антиоксидантной активностью, купирующей гипоксию и способствующей эффективной работе кардиомиоцитов, следствием чего является улучшение насосной и сократительной способности сердца, нормализация диастолической функции и корректная реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ является одной из важнейших проблем подростковой кардиологии в силу ее социальной значимости и способности к трансформации со временем в инвалидизирующие заболевания. В последнее время отмечены тенденции к росту частоты АГ и ее омоложению. Развитие заболевания у детей и подростков приводит к нарушению целого ряда физиологических механизмов регуляции системного АД.

Преморбидным фоном, определяющим предрасположенность к возникновению многих заболеваний, их течение и прогноз,является синдром НСДТ. В последние годы появились исследования, подтверждающие патогенетическую связь мезенхимальных дисфункций и АГ, которая отличается полиморфизмом клинических проявлений и часто остается недиагностированной на ранних этапах проявления. Таким образом, актуальность разработки эффективных диагностических программ и проведения ранних превентивных мероприятий пониженного АД в детской популяции не вызывает сомнения.

Исследование было организовано в 3 этапа. На первом была изучена распространенность АГ в детской популяции, для чего был проведен анализ АДу 431 школьника 10–15 лет, учащихся гимназии № 24 города Люберцы Московской области. С учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения, всем детям проводилось трехкратное измерение АД и сравнение этих показателей с центильными таблицами И. Н. Ильченко (1986). Низким для соответствующего возраста и пола считалось АД ниже 10 процентиля. В ходе исследования АГ была выявлена у каждого 11 подростка, чаще встречалась у девочек и максимально часто наблюдалась в возрасте 11–13 лет.

На втором этапе исследования по результатам анкетирования и сбора анамнеза был проведен анализ анте-, пери- и постнатального развития пациентов, получающих лечение в детском кардиоревматологическом отделении

Ивановской областной клинической больницы и в дневном стационаре поликлинического отделения № 1 МУЗ «Люберецкая районная больница № 3», проведена оценка их соматического статуса и особенностей течения АГ. В обследование включались дети 10–15 лет, имеющие симптомы вегетативной дисфункции и снижение АД.

Критериями отбора в опытную группу были:

- исключение вторичного генеза АГ (детям проводились лабораторные обследования согласно стандартам ведения основного заболевания, послужившего причиной поступления ребенка в стационар, по показаниям для консультации привлекались специалисты – отоларинголог, невролог, окулист, эндокринолог);
- АД ниже 10 процентиля согласно центильным таблицам И. Н. Ильченко (1986).

На этом этапе из исследования были исключены дети с вторичным генезом и сформирована группа из 109 человек. Мы разделили наблюдаемых на три группы:

1 группа – пациенты с АД ниже 5 процентиля;

2 группа – подростки с АД выше 5, но ниже 10 процентиля;

3 группа – дети, имеющие АД ниже 10 процентиля и фенотипические признаки НСТД. Для включения в данную группу использовались критерии Э. В. Земцовского: наличие клинически значимого количества стигм дизэмбриогенеза (6 и более) и малые аномалии сердца без гемодинамически значимых нарушений [101]. У детей этой группы определялся уровень оксипролина сыворотки крови [81]. Дополнительно была проведена оценка особенностей течения заболевания и в дальнейшем изменений показателей ЦГД на основании критериев тяжести клинических проявлений, разработанных И. В. Леонтьевой и Х. М. Ахметджановой (2005). Нами выделены три группы: 1 группа – дети с легким течением АГ; 2 группа – со среднетяжелым и 3 группа – с тяжелым.

Контрольную группу составили 12 здоровых подростков такого же пола и возраста. Отбор проводился с помощью сбора анамнеза и выкопировки сведений из амбулаторных карт. Подростки были отнесены к 1–2 группе здоровья по результатам профилактического осмотра с включением специалистов, не имели признаков острых заболеваний на момент обследования.

У всех родителей или официальных опекунов обследованных было получено добровольное информированное согласие на проведение исследований и гарантировано лечение выявленной патологии с доказанной эффективностью. Методика исследования получила одобрение и утверждена этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (протокол № 6 от 8.06.2011 г.).

В ходе проведенного исследования выявлены факторы риска развития АГ. При анализе анамнестических данных установлена высокая значимость наследственной предрасположенности, неблагоприятных средовых факторов. В группе с АД ниже 5 процентиля это сердечно-сосудистые, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. В группе детей с фенотипическими признаками НСТД кроме наследственной предрасположенности большое значение приобретали неблагоприятные социально-бытовые факторы и экологическая обстановка.

При анализе антенатального и раннего периода развития выявлено, что у детей с АГ чаще, чем у здоровых, имели место патологическое течение беременности у матери (часто протекающей на фоне профессиональных вредностей родителей), указания на осложнения родов, недостаточное грудное вскармливание (менее 6 месяцев). У детей с сопутствующими фенотипическими признаками НСТД чаще фиксировалось рождение с задержкой физического развития, отклонения в развитии до года.

При анализе вегетативного статуса выявлено, что у всех пациентов с АГ, независимо от уровня снижения АД и наличия признаков НСТД отмечены признаки преобладания парасимпатической активности: плохая переносимость душных помещений, повышенная зябкость, сниженный и избирательный аппетит, периодические боли в животе и тошнота.

Во всех группах пациентов с артериальной гипотензией достоверно чаще, чем в контрольной группе встречались черты преобладания астенического типа конституции и парасимпатической активности, которые наиболее ярко были выражены в группе с фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии.

При оценке характерологических особенностей пациентов выявлено, что дети с АГ чаще имели изменчивое настроение, были невнимательны, нередко страдали повышенной возбудимостью, имели патологические привычки, трудности в усвоении школьной программы и нарушения сна (беспокойный сон, сноговорение и снохождение).

Мы попытались воссоздать клинический портрет пациентов с АГ в зависимости от степени снижения АД и наличия фенотипических признаков НСТД. При этом обратили внимание на особенности сердечно-болевого синдрома: в группе с АД ниже 5 процентиля преобладали кардиалгии диффузного, а в остальных группах – колющего характера. Цефалгии в группе с АД ниже 10 процентиля чаще, чем в других группах, были непродолжительными, легкой интенсивности с неопределенной локализацией. В группе с фенотипическими признаками НСТД преобладали головные боли локализованного характера, преимущественно в височных областях.

При детализации клинической характеристики основных симптомов в зависимости от тяжести клинического течения гипотензии возрастает общее количество жалоб, особенно на обмороки. Кардиалгии при легкой степени тяжести в 100% случаев носили колющий характер с локализацией в области верхушки, непродолжительные, по большей части без иррадиации, купировавшиеся в основном самостоятельно. При тяжелом течении преобладали диффузные кардиалгии, в ряде случаев продолжительные боли в сердце с иррадиацией за его пределы.

При оценке головных болей мы отметили, что цефалгии при нарастании тяжести заболевания меняли характер: при легкой и средней тяжести преоб-

ладали ноющие, а при тяжелой – давящие, сжимающие головные боли. Достоверно нарастала их продолжительность и интенсивность в соответствии с тяжестью течения заболевания. При анализе локализации цефалгий обращало на себя внимание, что при легкой степени выявлена высокая доля диффузных головных болей, а при средней и тяжелой ПАГ головные боли чаще носили локализованный характер. Тяжелая АГ отличалась частыми цефалгиями в теменной области. По времени возникновения головная боль вне зависимости от тяжести течения чаще беспокоила после школьных занятий. В группах со средней тяжестью и тяжелой достоверно возрастала частота головных болей в вечернее время, чаще купировавшихся анальгетиками. Однако при тяжелой степени головная боль возникала и при пробуждении и в первой половине дня, часто сопровождалась головокружениями и нарушением зрения (пелена, мелькание точек или мушек перед глазами).

Синкопальные состояния были отмечены при всех вариантах течения АГ и имели кратковременный характер. Однако большее количество случаев зафиксировано при тяжелом течении ПАГ. Провоцирующими факторами являлись пребывание в душном помещении, длительный ортостаз, физическая и эмоциональная нагрузка, выявлен высокий процент предобморочных состояний.

При оценке холтеровского мониторирования ЭКГ во всех группах наблюдения выявлены эпизоды бради- и тахикардии, паузы более 1,5 секунд, экстрасистолия. Обращает на себя внимание, что в группе с АД ниже 5 процентиля и фенотипическими признаками НСТД паузы более 1,5 с встречались чаще. В последней группе чаще регистрировались эпизоды экстрасистолии, минимальных и максимальных величин RR, что говорит о выраженной неоднородности сердечного ритма.

На третьем этапе исследования у пациентов основных групп был проведен анализ результатов инструментальных и лабораторных обследований: изучены изменения параметров ЦГД, суточного профиля АД, эндотелиальной

функции, проведена оценка эффективности включения энерготропного препарата Кудесан в комплексный курс лечения АГ.

При оценке характера изменения ЦГД у пациентов с АГ мы обратили внимание на признаки сниженной функциональной активности сердечно-сосудистой системы и адаптивных изменений, направленных на нормализацию уровня АД: тенденция к снижению ОПСС, уменьшению диаметра аорты и легочной артерии, усилению насосной функции сердца.

Изменения параметров ЦГД были связаны с типом гемодинамики. У детей с эукинетическим типом морфометрические показатели целиком зависели от уровня снижения АД и в группе детей с АД ниже 10 процентиля ничем не отличались от контроля. У подростков с АД менее 5 процентиля мы обратили внимание на активацию насосной и сократительной функции сердца (КДО, ФВ, УО и МОК), носящих компенсаторный характер в ответ на достоверное снижение ОПСС.

При гипокинетическом типе изменения параметров гемодинамики были максимальными в группе детей с АД ниже 5 процентиля. Мы выявили признаки низкой контрактильности миокарда, сниженной насосной функции сердца (низкие относительно контроля УО, УИ, СИ и МОК) и, как следствие, тенденцию к развитию дилатации ПЖ. Низкую функциональную активность сердечно-сосудистой системы подтверждало снижение трансаортального кровотока, скорости движения крови и среднего давления в легочной артерии. Наряду с этим имелась тенденция к компенсаторному повышению ОПСС и уменьшению диаметра аорты и легочной артерии.

Гиперкинетический тип ЦГД у детей с АД ниже 5 процентиля характеризовался достоверно низким ОПСС, с целью компенсации которого развивался гиперкинетический кардиальный синдром (достоверно увеличенные УО, УИ, МОК и СИ), сопровождающийся признаками усиления насосной функции (повышение величины ДдЛЖ и КДО), возрастанием силы сокращения сердца (увеличивались ФВ и ФУ).

Проба с ДФН у детей с ПАГ выявила принципиальные различие состояния гемодинамики в зависимости от степени снижения АД в ответ на нагрузку. В группе детей с АД ниже 5 процентиля установлено быстрое истощение функций сердечно-сосудистой системы, что проявлялось снижением УО после пробы с ДФН на 9%, при этом сократительная способность миокарда (ФУ и ФВ) возрастали незначительно. В группе с АД ниже 10 процентиля – УО после пробы с ДФН практически не изменился за счет возрастания показателей контрактильности миокарда (ФВ и ФУ) на 17 и 24% соответственно. МОК и СИ в обеих группах оказались выше исходных за счет выраженной тахикардии.

При оценке диастолической функции в группах наблюдения выявлена достоверно низкая относительно здоровых максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, за счет которого снижалось отношение Ve/Va независимо от степени тяжести АГ. Данные изменения, по-видимому, отражали перераспределение потоков крови в период диастолы и являлись предпосылками к формированию диастолической дисфункции с преобладанием кровотока во время предсердной систолы.

Анализ маркеров диастолической функции после пробы с ДФН в группе с более выраженной степенью АГ (АД ниже 5 процентиля) показал прогностически неблагоприятные изменения показателей: скорость наполнения в период предсердной систолы возрастала после ДФН больше, чем в период раннего наполнения, что снижало величину Ve/Va после нагрузки. То есть приток крови возрастал в период предсердной систолы, что является признаком формирующейся диастолической дисфункции 1 типа. В группе детей с АД ниже 10 процентиля изменения носили более благоприятный характер, что свидетельствовало о более эффективных компенсаторных возможностях сердечной мышцы при незначительной степени снижения АД.

Отдельно мы проанализировали параметры эхоКГ в группе детей с фенотипическими признаками НСТД. Нами выявлены признаки активации насосной функции сердца (повышенные относительно контроля ДдЛЖ и КДО, УО), снижение сократительной способности миокарда (уменьшение от-

носительно контроля ФУ) и признаки дилатации сердца повышенным объемом крови (увеличение ДсЛЖ и КСО, достоверно увеличенный диаметр ПЖ и снижение ОТС миокарда).

При анализе ЦГД в группе с НСТД в зависимости от ее типа выявлены следующие особенности.

При эукинетическом типе у пациентов с НСТД мы отметили снижение ОПСС и скорости кровотока в аорте и легочной артерии; компенсаторное усиление насосной функции сердца и развитие гиперкинетического кардиального синдрома (достоверно высокие показатели УО, УИ, МОК, СИ) на фоне недостаточной сократительной способности миокарда (увеличенный КДО, ДлЛЖ), что создавало предпосылки к развитию дилатации камер сердца: достоверно увеличенный относительно контроля КСО и ДсЛЖ, увеличенные размеры ЛП и ПЖ, сниженная ОТС миокарда на фоне повышенного ИММЛЖ.

При гипококинетическом типе у детей с НСТД выявлены признаки низкой функциональной активности сердечно-сосудистой системы (сниженные показатели УО, УИ, МОК, СИ), снижения контрактильности миокарда (низкая ФУ, высокие ДсЛЖ и КСО) и низкой насосной функции (увеличение ДдЛЖ, КДО), которые компенсировались повышением ОПСС. Расширение ЛЖ дополнительным объемом крови в систолу вело к ДПЖ и уменьшению кровотока в легочной артерии, о чем свидетельствовало снижение скорости и среднего давления в ней.

У пациентов с гиперкинетическим типом гемодинамики мы обратили внимание на выраженное снижение ОПСС, сочетавшееся с увеличением диаметра легочной артерии и снижением скорости кровотока в ней. В ходе исследования определены компенсаторные механизмы, направленные на поддержание системного артериального давления, за счет усиления контрактильной и насосной функции сердца (ДдЛЖ, КДО, КСО; ДсЛЖ), путем гиперкинетического кардиального синдрома (достоверно увеличенные УО, УИ, СИ, МОК). Возрастание постнагрузки ЛЖ влекло формирование тенденции к ди-

латации полостей сердца – достоверное увеличение диаметра ЛП, повышение ИММЛЖ на фоне снижения относительной толщины его стенки.

Проба с ДФН у детей с НСТД выявила быстрое истощение сердечно-сосудистой системы, что проявлялось снижением УО после физической нагрузки. При этом сократительная способность миокарда (ФВ и ФУ) у пациентов с ПАГ после пробы с ДФН возрастала незначительно. МОК и СИ оказались выше исходных величин за счет выраженной тахикардии. Данная реакция говорит о хороших компенсаторных способностях сердца, однако постоянная мобилизация резервов грозит в дальнейшем срывом адаптации.

При оценке диастолической функции выявлены достоверно низкая относительно группы здоровых величина максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Ve), за счет которого снижалось отношение Ve/Va. Данные изменения демонстрируют тенденции к формирующейся диастолической дисфункции с преобладанием кровотока во время предсердной систолы, которые после пробы с ДФН не меняли своего направления, за счет роста кровенаполнения в период предсердной систолы (+35%).

Применительно к типу ЦГД достоверные отличия показателей диастолической функции определены при всех 3 типах гемодинамики, максимально выраженные при гипокинетическом типе.

Проанализировав показатели ЦГД в зависимости от тяжести течения артериальной гипотензии, мы выявили тенденцию к снижению ОПСС по мере усугубления тяжести течения заболевания, достигающую минимальных значений в группе с тяжелым течением АГ. Подобные тенденции выявлены и для показателей, характеризующих кровоток в легочной артерии – снижение скорости и давления в ней. Отмеченные отклонения сочетались с признаками компенсаторного усиления насосной функции. ДдЛЖ и КДО возрастали по мере углубления тяжести патологии и достоверно отличались от контроля в группах со среднетяжелым и тяжелым вариантом. По закону Франка – Старлинга увеличение КДО влекло за собой возрастание УО, в тоже время сократительная способность (ФУ) с углублением тяжести патологического процес-

са имела тенденцию к снижению, что вело к снижению ФВ, увеличению систолических размеров ЛЖ (ДсЛЖ, КСО) и размеров ПЖ (ДПЖ). Признаки расширения камер сердца сочетались с уменьшением ОТС миокарда по мере утяжеления течения.

Проба с ДФН у детей с ПАГ выявила признаки быстрого истощения сердечно-сосудистой системы, выраженность которой напрямую зависела от тяжести течения заболевания и проявлялась снижением УО, незначительным ростом ФВ. В группе со среднетяжелым и тяжелым течением ПАГ отмечена тенденция к компенсаторному возрастанию сократительной способности миокарда – увеличению ФУ по мере утяжеления течения. МОК и СИ оказались наиболее высокими в группе со среднетяжелым течением за счет максимального возрастания ЧСС, а в группе с тяжелым течением изменения МОК, СИ и ЧСС были минимальными. Данные изменения свидетельствуют о приспособительных изменениях гемодинамики и их ограничительном характере при нарастании тяжести.

При оценке диастолической функции выявлено, что величина Ve имела тенденцию к снижению при всех трех вариантах течения ПАГ, а Va максимально возрастала при тяжелом течении, что вело к снижению отношения Ve/Va, минимальное значение которого отмечено при тяжелом течении. Перечисленные изменения показателей говорят о преимущественном наполнении ЛЖ в период ранней диастолы и создают предпосылки к формированию диастолической дисфункции 1 типа, вероятность развития которой возрастает при нарастании тяжести течения ПАГ.

Таким образом, изменения показателей ЦГД имеют однонаправленную связь с клинической характеристикой течения АГ у детей и подростков. Тяжесть АГ является более широким понятием, нежели уровень АД, и позволяет более точно определить характер течения заболевания у ребенка. Руководствуясь этим заключением, мы определили информативную ценность из-

менений показателей ЦГД и составили формализованные таблицы для диагностики степени тяжести клинического течения АГ.

При анализе СМАД у детей с АГ выявлено повышение среднесуточного ПАД независимо от выраженности гипотензии; достоверно высокая величина ЧСС за день, ночь и сутки в группе детей с АД ниже 5 процентиля, которая, вероятно, носит адаптивный характер; меньшая вариабельность показателей АД, которая, как мы полагаем, имеет в своей основе высокую чувствительность барорефлексов, связанных с адаптивными изменениями гемодинамики в течение суток [136]. Нами определена усиленная степень ночного снижения АД, выраженность которой была прямопропорциональна уровню снижения АД, повышенная скорость утреннего подъема САД и ДАД в обеих группах детей с АГ. Более быстрый подъем САД и ДАД был выявлен в группе пациентов с АД ниже 10 процентиля, связанный, вероятно, с хорошими компенсаторными возможностями, способствующими повышению уровня АД. Таким образом, при анализе суточного ритма АД у детей с АГ, несмотря на невысокие показатели нагрузки гипотензией, нами выявлены признаки изменения суточного профиля АД, которые носят функциональный характер. Однако при истощении адаптационных резервов эти изменения могут приобретать более стойкий характер.

В ходе нашего исследования у подростков с АГ выявлено достоверное увеличение концентрации стабильных продуктов окисления оксида азота – нитрат-ионов в цельной крови и возрастание десквамированных ЦЭ в сыворотке крови с достоверной зависимостью от степени снижения АД. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции и концентрация нитрат-ионов была выше у пациентов с АД ниже 5 процентиля.

У подростков с АГ и фенотипическими признаками НСТД (уровень оксипролина в крови – 4,44 ± 0,33 мкг/нл, при норме 1,42 мкг/нл) мы также отметили достоверное увеличение концентрации нитрат-ионов в цельной крови по сравнению со здоровыми подростками, что было сопряжено с увеличением количества ДЭ.

Во всех трех группах отмечены корреляционные взаимосвязи между концентрацией оксида азота и показателями, характеризующими систолическую функцию ЛЖ (МОК, УО, УИ, ФВ, ФУ). Однако при усугублении АГ изменялось направление связи. В группе с менее выраженной гипотензией (АД ниже 10 процентиля) при повышении сердечного выброса, как показали наши наблюдения, происходило компенсаторное увеличение синтеза оксида азота, который способствовал вазодилатации и адекватному снижению периферического сосудистого сопротивления. В группах с АД ниже 5 процентиля связь была отрицательной, что свидетельствовало о нарушении регуляторных механизмов синтеза оксида азота. Вероятно, при увеличении насосной функции у пациентов с выраженной ПАГ выработка оксида азота снижалась, демонстрируя нарушение функции сосудистого эндотелия и формирования эндотелиальной дисфункции. В подтверждение этому нами выявлены наиболее сильные корреляционные взаимосвязи между показателями систолической функции левого желудочка (ФВ, ФУ, УО, УИ, МОК) и числом ДЭ у детей с наиболее выраженной АГ.

При анализе показателей эндотелиальной функции (уровня нитрат-ионов и циркулирующих эндотелиоцитов) и структурных характеристик сердца выявлены разнонаправленные связи во всех трех группах. У детей с фенотипическими признаками НСТД связи были слабыми, вероятно, структурные изменения в данной группе были связаны еще и с другими факторами, в том числе с проявлениями дисплазии. В группах с АД ниже 5 и 10 процентиля корреляционные связи с показателями гемодинамики (ДПЖ, ДЛП, ДдЛЖ, КДО, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТС, Дла) изменяли свое направление с нарастанием тяжести АГ.

Тенденции к диастолической дисфункции 1 типа у подростков с АД ниже 5 процентиля сопровождались увеличением концентрации в крови оксида азота и циркулирующих эндотелиоцитов, что подтверждалось данными корреляционного анализа: положительная связь между уровнем оксида азота и скоростью кровенаполнения в предсердную систолу (Va), отрицательная связь

между оксидом азота и соотношением Ve/Va. Возможно, это связано с тем, что в сердце NO усиливает релаксацию желудочков и увеличивает диастолическую растяжимость [141, 160]. Нами выявлена отрицательная связь между количеством циркулирующих эндотелиоцитов и Va, положительная связь между степенью десквамации эндотелиальных клеток и соотношением Ve/Va.

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил взаимообусловленность эндотелиальной дисфункции и гемодинамических изменений при развитии АГ у детей.

В ходе исследования у подростков с ПАГ были выявлены изменения показателей ЦГД, СМАД, признаки эндотелиальной дисфункции, которые недостаточно корректировались на фоне стандартной терапии. Это послужило основанием к оптимизации терапевтического сопровождения данных пациентов.

Для изучения влияния различных медикаментозных комплексов на характер гемодинамических изменений при АГ у детей и подростков мы провели рандомизированное контролируемое исследование.

Исследовано 14 детей в возрасте 10–15 лет, страдающих АГ с эукинетическим и гипокинетическим типом ЦГД с уровнем АД ниже 5 процентиля, которые были разделены на две группы, идентичные по полу, возрасту, диагнозу и полученной терапии и т. д.

1 группу составили 7 подростков, получавших стандартный курс терапии (адаптогены, витаминотерапия, ноотропы, препараты, улучшающие мозговую гемодинамику, физиопроцедуры) в сочетании с Кудесаном в дозе 45 мг/сут (10–11 капель 3 раза в сутки).

2 группа (7 пациентов) получали только курс стандартноголечения и составляли контрольную группу.

Эффективность комплексов терапии анализировали по динамике клинических проявлений заболевания с подсчетом клинического индекса и по показателям эхо- и допплероэхоКГ с определением реакции сердечно-сосудистой системы на ДФН.

Установлено, что при применении Кудесана наблюдались благоприятные изменения в клиническом течении заболевания. У пациентов улучшалось самочувствие, снижалась частота, интенсивность и продолжительность цефалгий и кардиалгий, не возникали синкопальные состояния, значительно уменьшались общеневротические проявления и симптомы вегетативной дисфункции, что к концу курса терапии вело к снижению клинического индекса в 1 группе. Во 2 группе детей, получавших стандартный курс терапии, клинический индекс снижался, но варировал, демонстрируя лабильность течения ПАГ и недостаточную стойкость эффекта лечения.

При анализе показателей ЦГД в обеих группах после лечения наблюдалась благоприятная динамика:увеличение ОПСС, следствием которого было повышение давления в легочной артерии, ускорение кровотока в легочной артерии и аорте и в конечном итоге нормализация АД. После терапии улучшалась насосная функция сердца – увеличились МОК, СИ, УО. В 1 группе (сочетание стандартной терапии с приемом Кудесана), кроме перечисленных выше эффектов, нами выявлено улучшение сократительной функции сердца – увеличение ФВ и ФУ, за счет чего снижались ДДЛЖ, ДСЛЖ, КДО и КСО, что влекло снижение ИММЛЖ и нарастание ОТС, демонстрируя устранение дилатации камер сердца дополнительным объемом крови вследствие сниженной сократительной способности миокарда.

При анализе параметров ЦГД после ДФН при проведении терапии мы установили, что в 1 группе увеличивались МОК и СИ не только за счет тахикардии, как до лечения, но и за счет увеличения УО. ФВ и ФУ менялись незначительно, что говорит об увеличении адаптационного резерва организма после терапии, включающей Кудесан. В группе 2 тенденции к изменению показателей после пробы с ДФН после лечения не менялись.

При оценке диастолической функции ЛЖ у детей обеих групп после лечения нами выявлены благоприятные тенденции: возрастание Ve, снижение Va, за счет чего повышалось отношение Ve/Va. Перечисленные изменения наглядно демонстрировали положительное влияние терапии и устранение

тенденций к развитию диастолической дисфункции. При оценке показателей диастолической функции ЛЖ после пробы с ДФН изменения показателей были аналогичны таковым до пробы. Однако после терапии с применением Кудесана благоприятные изменения носили более выраженный характер.

Таким образом, улучшение гемодинамических показателей после стандартной терапии в сочетании с Кудесаном было более выраженным и имело стойкий характер по сравнению с курсом стандартной терапии. Мы считаем, что благоприятное влияние лечения, включающего Кудесан, связано с антиоксидантной активностью препарата, купирующей гипоксию и способствующей эффективной работе кардиомиоцитов, следствием чего является улучшение насосной и сократительной способности сердца, нормализация диастолической функции и корректная реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку.

ВЫВОДЫ

1. Дети с артериальной гипотензией чаще имеют отягощенную наследственность по артериальной гипотензии, отклонения в анте-, пери- и постнатальном периоде развития, признаки преобладания парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и астенического типа телосложения, а особенности основных клинических симптомов зависят от уровня артериального давления, наличия признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазии и тяжести течения данной патологии.
2. Функциональные изменения суточного профиля артериального давления у детей с артериальной гипотензией характеризуются повышением пульсового давления, частоты сердечных сокращений, скорости утреннего подъема систолического и диастолического артериального давления, степени ночного снижения и снижением вариабельности артериального давления.
3. У детей с артериальной гипотензией изменения диастолической функции вне зависимости от степени снижения артериального давления демонстрируют признаки перераспределения потоков крови в диастолу, создающие предпосылки к формированию диастолической дисфункции 1 типа, а изменения систолической функции развиваются лишь при уровне артериального давления ниже 5 процентиля, характеризуются признаками быстрого истощения сердечно-сосудистой системы в ответ на физическую нагрузку и сопровождаются многовариантностью гемодинамических профилей. При эукинетическом типе отмечена компенсаторная активация насосной и сократительной функции сердца в ответ на снижение общего периферического сопротивления сосудов; при гипокинетическом типе – низкая контрактильность миокарда, сниженная насосная функция сердца и как следствие появление тенденции к развитию дилатации его

камер; гиперкинетический тип характеризуется сочетанием низкого общего периферического сопротивления сосудов с признаками гиперкинетического кардиального синдрома, увеличенной преднагрузки и возрастанием силы сердечных сокращений.

4. Изменения параметров центральной гемодинамики зависят от тяжести течения артериальной гипотензии: по мере ее усугубления отмечено снижение скорости и давления в легочной артерии, признаки быстрого истощения сердечно-сосудистой системы в ответ на физическую нагрузку и перераспределение потоков крови в период диастолы, создающие предпосылки к формированию диастолической дисфункции 1 типа, а при средней и тяжелой кроме этого происходит снижение сократительной и компенсаторное возрастание насосной функции сердца, развитие приспособительных изменений гемодинамики в ответ на физическую нагрузку и их ограничительный характер при нарастании тяжести.
5. Для пациентов с артериальной гипотензией и фенотипическими признаками недифференцированной соединительнотканной дисплазии характерны более тяжелые варианты течения заболевания, а изменения центральной гемодинамики имеют однонаправленный характер с изменениями у детей без признаков дисплазии, однако являются более выраженными и сопровождаются дилатацией камер сердца.
6. У детей с артериальной гипотензией изменения центральной гемодинамики сопряжены со степенью выраженности эндотелиальной дисфункции, проявляющейся возрастанием концентрации нитрат-ионов и количеством циркулирующих эндотелиоцитов.
7. Комплексный курс терапии артериальной гипотензии, включающий Кудесан, вызывает более выраженное, чем при лечении без энерготропных препаратов, улучшение насосной и сократительной способности сердца, нормализацию диастолической функции и корректную реакцию сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, что в целом улучшает терапевтический эффект.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективизации дифференциальной диагностики тяжести первичной артериальной гипотензии рекомендовано использование формализованных таблиц, предусматривающих оценку показателей центральной гемодинамики в детских стационарах и диагностических центрах.
2. Для эффективной коррекции гемодинамических изменений в комплексную терапию первичной артериальной гипотензии следует включать Кудесан.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипотензия
АД	артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
Дао	диаметр аорты
ДдЛЖ	диастолический диаметр левого желудочка
Дла	диаметр легочной артерии
ДЛП	диаметр левого предсердия
ДсЛЖ	систолический диаметр левого желудочка
ДФН	дозированная физическая нагрузка
ИВ	индекс времени
ИИ	индекс измерений
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИП	индекс площади
КДО	конечный диастолический объем
КСО	конечный систолический объем
ЛЖ	левый желудочек
МОК	минутный объем крови
НСТД	недифференцированная соединительнотканная дисплазия
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ОТС	относительная толщина стенки
ПАГ	первичная артериальная гипотензия
ПАД	пульсовое артериальное давление
ПЖ	правый желудочек
cNOS	конститутивная нитрооксид синтаза
САД	систолическое артериальное давление
СДЛА	среднее давление в легочной артерии
СИ	сердечный индекс
СтИ	суточный индекс

СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СНС	степень ночного снижения
СТД	соединительнотканная дисплазия
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
УИ	ударный индекс
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
ФУ	фракция укорочения
ХМ	холтеровское мониторирование
ЦГД	центральная гемодинамика
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦЭ	циркулирующие эндотелиоциты
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиограмма
эхоКГ	эхокардиография
iNOS	индуцибельная нитрооксид синтаза
NANC-нейроны	неадренергические-нехолинергические нейроны
NO	оксид азота
NO_3^-	нитрат-анион
NOS	нитрооксид синтаза
Va	максимальная скорость наполнения левого желудочка в период предсердной систолы
Vao	скорость движения крови в аорте
Ve	максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка
Vao	максимальная скорость в аорте
Vла	скорость движения крови в легочной артерии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, С. А. Нейроциркуляторная дистония : лекция / С. А. Абакумов // Врач. — 1997. — № 2. — С. 6—8.
2. Автандилов, А. Г. Значение информационных характеристик эхокардиографических параметров при диагностике нейроциркуляторной дистонии и гипертонической болезни в подростковом возрасте / А. Г. Автандилов // Кардиология. — 1998. — № 38 (6). — С. 55—58.
3. Акатова, Е. В. Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертонией при пролапсе митрального клапана / Е. В. Акатова, О. П. Николин, А. И. Мартынов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8. — С. 9—12.
4. Алимова, Г. Г. Морфологические основы регуляции кровотока в микроциркуляторном русле / Г. Г. Алимова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — № 8 (4). — С. 80—84.
5. Аронов, Д. М. Значение коэнзима Q_{10} в кардиологии / Д. М. Аронов // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 20. — С. 1485—1490.
6. Аронов, Д. М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q_{10}) / Д. М. Аронов // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 223—230.
7. Ашметков, А. С. Методические рекомендации по применению прибора «Релана» в антистрессовом центре / А. С. Ашметков. — Тверь, 1994. — 8 с.
8. Бабак, О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошникова, В. Д. Немцова // Украинский терапевтический журн. — 2004. — № 1. — С. 14—21.
9. Баклунов, В. В. Системная дисплазия соединительной ткани — один из важных факторов формирования рецидивирующего бронхита у детей / В. В. Баклунов // Современная педиатрия. — 2006. — № 4. — С. 193—196.

10. Белова, В. В. Клинико-функциональная характеристика начальных проявлений недостаточности кровообращения головного мозга у лиц с идиопатической артериальной гипотензией : автореф. дис. … канд. мед.наук / Белова Виктория Валентиновна. — М., 2005.
11. Белогородцева, Е. А. Состояние метаболизма у детей с артериальной гипо- и гипертензией : автореф. дис. … канд. мед.наук / Белогородцева Елена Анатольевна. — М., 2004
12. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология / Ю. М. Белозеров. — М. : МЕД-пресс-информ, 2004.
13. Белозеров, Ю. М. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста / Ю. М. Белозеров, В. В. Болбиков. — М. : МЕД-пресс, 2001. — 176 с.
14. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей : рук-во для врачей / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. — М. : Медицина, 1987. — № 1. — С. 303—338
15. Белоконь, Н. А. Вегето-сосудистая дистония у детей: клиника, диагностика, лечение : метод. рекомендации / Н. А. Белоконь, Г. Г. Осокина, И. В. Леонтьева. — М., 1987. — 24 с.
16. Березовская, Л. В. Хроническая артериальная гипотензия у молодых женщин с дисфункцией репродуктивной системы : автореф. дис. … канд. мед. наук / БерезовскаяЛариса Викторовна. — М., 2005.
17. Билецкий, С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С. В. Билецкий, С. С. Билецкий // Внутренняя медицина. — 2008. — № 2 (8).
18. Бова, А. А. Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии / А. А. Бова, Е. Л. Трисветова // Кардиология. — 2001. — № 7. — С. 57—59.
19. Бородулина, Т. А. Артериальная гипотензия и ее прогностическая значимость в развитии цереброваскулярных расстройств у подростков : авто-

реф. дис. … канд. мед.наук / Бородулина Тамила Александровна. — М., 2004.

20. Бородулина, Т. А. Церебральные дисциркуляции у подростков, страдающих артериальной гипотензией / Т. А. Бородулина // Рос. педиатрический журн. — 2005. — № 2. — С. 15—16.
21. Братусь, В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // Украинский ревматологический журн. — 2003. — № 4. — С. 3—11.
22. Браунвальд, Е. Механизмы сокращения сердца в норме и при недостаточности / Е. Браунвальд, Дж. Росс. — М., 1974. — 176 с.
23. Бубнов, Ю. И. Семейная артериальная гипотония / Ю. И. Бубнов // Кардиология. — 1997. — № 1. — С. 4—8.
24. Буряк, В. Н. Функциональное состояние гиперплазированной щитовидной железы при вегетососудистой дисфункции по гипотензивному типу у детей с признаками соединительнотканной дисгении / В. Н. Буряк, О. И. Плиса, М. В. Дудко // Врачебное дело. — 2005. — № 1—2. — С. 46—48.
25. Бусова, О. А. Центральная гемодинамика и регуляторные системы организма у подростков с лабильной артериальной гипертензией : автореф. дис. … канд. мед.наук / Бусова Оксана Александровна. — Иваново, 2006.
26. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии / Е. В. Ощепкова [и др.] // Терапевт. арх. — 1994. — № 8. — С. 70—73.
27. Ватутин, Н. Т. Синдром Марфана / Н. Т. Ватутин, Е. В. Склянная, Е. В. Кетинг // Кардиология. — 2006. — № 1. — С. 92—98.
28. Вегетативная дистония у детей : рук-во для врачей / Т. А. Коровина [и др.]. — М., 2006. — 68 с
29. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева; под ред. А. М. Вейна. — М. : Мед. информ. аг-во, 2000.

30. Выпадение половых органов у женщин как проявление дисплазии соединительной ткани / Т. Ю. Смольнова, С. В. Савельев, В. Л. Гришин, Н. И. Яковлева // Хирургия. — 2005. — № 3. — С. 83—88.
31. Гембицкий, Е. В. Артериальная гипотензия / Е. В. Гембицкий // Клин.медицина. — 1997. — № 1. — С. 56—60.
32. Гитун, Т. В. Диагностический справочник кардиолога / Т. В. Гитун. — М. : АСТ, 2007. — С. 316—329.
33. Гитун, Т. В. Лечение вегето-сосудистой дистонии. Новейшие медицинские методики / Т. В. Гитун. — М. : РИПОЛ классик, 2007.
34. Гладких, Н. Н. Состояние эндотелия и агрегация тромбоцитов у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа и недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Н. Гладких, А. В. Ягода // Клин. медицина. — 2009. — № 5. — С. 52—55.
35. Глауров, А. Г. Переходящие нарушения мозгового кровообращения при первичной артериальной гипотонии / А. Г. Глауров // Материалы Всероссийского съезда невропатологов и психиатров. — М., 1976. — № 2. — С. 253—255.
36. Голиков, Б. М. Системное и мозговое кровообращение у больных первичной артериальной гипотензией / Б. М. Голиков // Клин. медицина. 1988. — № 2. — С. 30—33.
37. Горбачев, В. В. Практическая кардиология / В. В. Горбачев. — Минск : Выш. шк., 1997. — Т. 1. — С. 8—9.
38. Грошев, В. Н. Нейроциркуляторная дистония в подростковом возрасте / В. Н. Грошев // Педиатрия. — 1995. — № 6. — С. 33—35.
39. Гублер, Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина,1990. — 176 с.
40. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. — Л. : Медицина, 1973.

41. Джурко, Б. И. О соотношении системы кровообращения к гиповолемии в онтогенезе / Б. И. Джурко // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2000. — № 1. — С. 13—15.
42. Дзгоева, М. Г. Состояние микрогемодинамики пародонта у пациентов с сосудистымидистониями / М. Г. Дзгоева // Стоматология. — 2007. — № 86 (5). — С. 6—10.
43. Дзгоева, М. Г. Функциональная активность калликреин-кининовой системы крови при нарушениях системной гемодинамики у детей / М. Г. Дзгоева, К. М. Дзилихова, З. Г. Дзгоева // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 2. — С. 18—21.
44. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н. Н. Петрищев [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50—52.
45. Доказательный анализ результатов суточного мониторирования артериального давления у детей и подростков / В. М. Делягин [и др.] // Системные гипертензии. — 2011. — № 2.
46. Дорогова, И. В. Суточный профиль артериального давления и его прогностическое значение у беременных : автореф. дис. … канд. мед. наук / Дорогова Инна Владимировна. — Саратов, 2002. — 20 с.
47. Еремин, Н. Н. Реологические свойства крови у лиц с различным уровнем артериального давления : автореф. дис. … канд. биол. наук / Н. Н. Еремин. — М., 2002.
48. Євтушенко, С. К. Дисплазія сполучноїтканини в неврології й педіатрії (клініка, діагностика, лікування) / С. К. Євтушенко, Є. В. Лісовский, О. С. Євтушенко. — Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2009. — 372 с.
49. Заваденко, Н. Н. Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: диагностика и лечение / Н. Н. Заваденко // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 1. — С. 51—56.

50. Зависимость содержания катехоламинов и серотонина в лимфоцитах детей от варианта вегетативной дисфункции / Е. И. Прахин [и др.] // Рос. педиатрический журн. — 2007. — № 1. — С. 58—60.
51. Заславская, Р. М. Хронотерапия больных гипертонической болезнью / Р. М. Заславская // Medical Market. — 1998. — № 29. — С. 18—21.
52. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 9. — С. 68—80.
53. Захарьян, Е. А. Нейроциркуляторная дистония как проявление патологии соединительнотканного матрикса / Е. А. Захарьян, В. Ф. Кубышкин, В. А. Ионов // Крымский журн. эксперим. и клин. медицины. — 2011. — Т. 1, № 2 (2).
54. Земцовский, Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце : аналитический обзор / Э. В. Земцовский. — СПб. : Ольга, 2007. — 80 с.
55. Земцовский, Э. В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. — СПб. : Политекс, 1998. — 96 с.
56. Иванись, В. И. Методические рекомендации по применению устройства «Астра» в антистрессовом центре / В. И. Иванись, Ф. Л. Феоктистов, М. А. Чернова. — Тверь, 1994. — 28 с.
57. Игнатко, И. В. Современный подход к патогенезу и коррекции нарушений сосудистого тонуса у беременных с артериальной гипотензией / И. В. Игнатко // Пробл. беременности. — 2001. — № 4. — С. 3—6.
58. Иорданова, П. К. Артериальная гипотензия — фактор риска развития перинатальных осложнений / П. К. Иорданова // II Российский форум «Мать и дитя». — М., 2000. — С. 48—50.
59. Иорданова, П. К. Комплексная оценка нарушений центральной материнской гемодинамики, внутрисердечного, артериального и венозного кровообращения плода и их медикаментозная коррекция при артериальной

гипотензии : автореф. дис. … канд. мед.наук / Иорданова Полина Константиновна. — М., 2002.

60. Итоги изучения первичной артериальной гипотензии / В. Б. Ласков, А. В. Завьялов, Т. В. Журавлев, К. А. Котов // Актуальные вопросы экстренной специализированной медицинской помощи. — Орел, 1996. — С. 18—22.
61. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы [Электронный ресурс] / О. А. Львова [и др.] // Системная интеграция в здравоохранении. — 2010. — № 4 (10). — Режим доступа: http //www.sys-int.ru/ru/journals/2010/4-10/k-voprosu-o-roli-oksida-azota-v-norme-i-pri-patologiinervnoysistemy.
62. К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечно-сосудистой системы у детей / С. С. Остропольц // Здоровье ребенка. — 2007. — № 4 (7).
63. Кадурина, Т. И. Дисплазии соединительной ткани : рук-во для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — СПб. : Элби-СПб, 2009. — 704 с.
64. Калоева, З. Д. Особенности вегетативного гомеостаза и электрофизиологического состояния миокарда у детей с первичной артериальной гипотензией / З. Д. Калоева, В. Б. Брин, М. Г. Дзгоева // Педиатрия. — 2003. — № 2. — С. 20—24.
65. Калоева, З. Д. Особенности первичной артериальной гипотензии у детей : автореф. дис. … д-ра мед.наук / Калоева Зинаида Давидовна. — М., 1994.
66. Калюжина, Л. С. Патогенетическое обоснование прогноза осложненного течения беременности и состояния плода у беременных с исходной артериальной гипотензией : автореф. дис. … канд. мед. наук / Калюжина Лина Сергеевна. — М., 2007.
67. Кардиология детского возраста : метод. пособие / под ред. А. Ф. Виноградова. — Тверь, 1995. — 266 с.
68. Карсанов, Н. В. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сер-

дечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее / Н. В. Карсанов // Рос. кардиологический журн. — 2003. — № 4 (42). — С. 28—31.

69. Клеменов, А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / А. В. Клеменов. — М. : Информтех, 2006. — 120 с.
70. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей / В. Г. Арсентьев, К. И. Пшеничная, А. В. Суворова, Н. П. Шабалов // Педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 134—140.
71. Князева, Л. И. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при первичной артериальной гипотензии / Л. И. Князева // Человек и здоровье. — 2000. — № 3. — С. 230—231.
72. Князева, Л. И. Оценка центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка у больных первичной артериальной гипотензией / Л. И. Князева // Человек и здоровье. — 2000. — № 3. — С. 232—233.
73. Кобалава, Ж. Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж. Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. — М., 1999. — 234 с.
74. Кобалава, Ж. Д. Роль систолического артериального давления в развитии органных нарушений / Ж. Д. Кобалава // РМЖ. — 2001. — № 9 (10). — С. 415—418.
75. Коваленко, О. Є. Обгрунтування корелятивних зв'язків сполучнотканинних структур організму за результатами гістологічних досліджень / О. Є. Коваленко, І. В. Іркін, А. П. Чернєцова // Сімейна медицина. — 2006. — № 2. — С. 120—122.
76. Козинова, О. В. Особенности течения нейроциркуляторной дистонии во время беременности и ее влияние на гестационный процесс и развитие плода / О. В. Козинова // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 6. — С. 20—24.

77. Козлова, Л. В. К дискуссии по теме «Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков — болезнь или пограничное состояние?» / Л. В. Козлова // Педиатрия. — 2003. — № 2. — С. 105—106.
78. Коркушко, О. В. Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4—15.
79. Коровина, Н. А. Артериальная гипотония у детей и подростков / Н. А. Коровина, Т. М. Творогова // РМЖ. — 2007. — № 21.
80. Кудесан — комплексный антиоксидант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Е. С. Воеводина, Д. А. Грязнов, Д. В. Исаков, А. М. Шилов // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 20. — С. 1462—1468.
81. Кузнецова, Т. П. Модификация содержания оксипролина в сыворотке крови / Т. П. Кузнецова, Л. Я. Прошина, М. Н. Приваленко // Лаб. дело. — 1982. — № 8. — С. 8—10
82. Курочкин, А. А. Применение пищевых биологически активных добавок в комплексном лечении детей с нейроциркуляторной дистонией / А. А. Курочкин, Н. П. Соболева, Е. А. Янушевич // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 289.
83. Кушнир, С. М. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония / С. М. Кушнир, Л. К. Антонова. — Тверь, 2007. — 216 с.
84. Кушнир, С. М. О механизме нарушения вегетативной регуляции у детей, больных нейроциркуляторной астенией / С. М. Кушнир // Педиатрия. — 2001. — № 1. — С. 28—32.
85. Левина, Л. И. Подростковая медицина : рук-во / Л. И. Левина, А. М. Куликова. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб. : Питер, 2006.
86. Ледяев, М. Я. Синдром вегетативных дисфункций у детей: мифы и реальность / М. Я. Ледяев, О. В. Степанова, Н. В. Шахова // Лечащий врач. — 2009. — № 1. — С. 27—29.
87. Лелюк, В. Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. — М. : Реальное время, 2004.

88. Леонтьева, И. В. Артериальная гипотония у детей и подростков : лекции для врачей / И. В. Леонтьева. — М., 2002. — 62 с.
89. Леонтьева, И. В. Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. — М., 2005. — С. 405—503.
90. Летуновская, Н. А. Роль генетических и средовых факторов в формировании первичной артериальной гипотензии : автореф. дис. … канд. мед. наук / Н. А. Летуновская. — М., 1994.
91. Лизогуб, В. Г. Ишемическая болезнь сердца / В. Г. Лизогуб, Н. В. Кузько. — Киев : Здоров’я, 2007. — С. 7—14.
92. Лутай, М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 1. — С. 22—34.
93. Малкоч, А. В. Физиологическая роль оксида азота в организме / А. В. Малкоч, В. Г. Майданник, Э. Г. Курбанова // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2, № 1—2.
94. Маханова, Н. А. Условия раннего онтогенеза и артериальное давление (данные экспериментальных исследований) / Н. А. Маханова, А. Л. Маркель, Г. С. Якобсон // Кардиология. — 1999. — № 39 (10). — С. 71—78.
95. Машенцева, Е. В. Генотипические и фенотипические маркеры у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е. В. Машенцева, А. В. Рыбас, А. В. Ягода // Клин. медицина. — 2005. — № 4. — С. 34—37.
96. Методы разделения и анализа в биохимии / Г. А. Яровая, В. Л. Доценко, Н. Н. Заболоцкий [и др.]. — М. : ЦОЛИУВ, 1982. — С. 24—27.
97. Михайлова, О. В. Эффективность коэнзима Q_{10} в комплексной терапии вегетососудистой дистонии гипотензивного типа у детей и подростков / О. В. Михайлова, Е. Е. Грысык, Н. В. Орлова // Вопр. практической педиатрии. — 2011. — Т. 6, № 5. — С. 86—88.
98. Михеенко, Г. А. Особенности кровообращения в системе мать — плацента — плод при артериальной гипотензии / Г. А. Михеенко // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 5. — С. 28—31.

99. Мищенко, Л. А. Циркадные ритмы нейрогуморальных регуляторных систем, определяющих суточный профиль артериального давления / Л. А. Мищенко, Е. П. Свищенко // Украинский кардиологический журн. — 2002. — № 1. — С. 79—84.

100. Мусаева, Я. В. Особенности течения беременности и родов у женщин с артериальной гипотензией : автореф. дис. … канд. мед.наук / Мусаева Яхита Вахаевна. — М., 2006.

101. Мутафьян, О. А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — СПб., 2005. — 480 с.

102. Нагорная, Н. В. Взаимосвязь нарушений ритма сердца и проводимости с кардиальными проявлениями синдрома дисплазии соединительной ткани у детей / Н. В. Нагорная, О. С. Карташова, А. В. Дубовая // Університетська клініка. — 2006. — Т. 2, № 1—2. — С. 68—72.

103. Найданова, Т. А. Первичная артериальная гипотензия у молодых женщин: качество жизни, функциональное состояние эндотелия и эффективность препаратов группы Геримакс : автореф. дис. … канд. мед.наук / Найданова Татьяна Анатольевна. — Екатеринбург, 2007.

104. Невзорова, В. А. Роль окиси азота в регуляции легочных функций / В. А. Невзорова, М. В. Зуга, Б. И. Гельцер // Терапевт. арх. — 1997. — Т. 69, № 3. — С. 68—73.

105. Нейроциркуляторная дистония // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Ю. М. Белозеров [и др.]. — Т. 5 // Клиническая кардиология. — М., 2004. — С. 170—176.

106. Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков (обзор литературы и взгляд клиницистов на спорные вопросы терминологии, этиологии, патогенеза, клиники и лечения) / А. А. Курочкин [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 6. — С. 21—25.

107. Некоторые аспекты лечения головной боли у пациентов с артериальной гипотензией в общей практике / Е. Б. Волошина [и др.] // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 16 (290).
108. Некоторые особенности центральной гемодинамики и сократительной активности левого желудочка сердца при первичной артериальной гипотензии / А. В. Познякова, Д. А. Швец, В. И. Вишневский, В.С. Барсуков // Курский научно-практический вестн. «Человек и здоровье». — 2006. — № 2. — С. 56—63.
109. Неудахин, Е. В. Вегетативные изменения при хронической стрессовой реакции у детей / Е. В. Неудахин // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология — 2002». — М., 2002. — С. 207.
110. Нечаева, Г. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г. Нечаева, И. Викторова, И. Друк // Врач. — 2006. — № 1. — С. 19—23.
111. Никитин, Ю. М. Ультразвуковая допплерография в оценке кровотока по магистральным артериям головы у больных с идиопатической артериальной гипотензией / Ю. М. Никитин, Ж. Ю. Чефранова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2004. — № 4. — С. 70—73.
112. Оганов, Р. Г. Болезни сердца : рук-во для врачей / Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина. — М. : Литерра, 2006.
113. Окороков, А. Н. Артериальная гипотензия / А. Н. Окороков // Диагностика болезней внутренних органов. — В 10-ти т. — М. : Мед. лит., 2004. — С. 298—331.
114. Окороков, А. Н. Нейроциркуляторная дистония / А. Н. Окороков, Н. П. Базенко. — М. : Мед. лит., 2004. — 192 с.
115. Осовская, Н. Ю. Стратификация факторов риска и тактика лечения пациентов с пролапсом митрального клапана / Н. Ю. Осовская, В. К. Серкова // Український медичний часопис. — 2007. — № 2. — С. 78—83.

116. Острополец, С. С. Малые сердечные аномалии и синдром нарушения сердечного ритма у детей / С. С. Острополец, Г. И. Баешко, К. В. Виноградов // Матеріали конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми і напрями розвитку педіатрії на сучасному етапі» (7—9 жовтня 2003). — Київ, 2003. — Т. 3. — С. 108—109.
117. Острополець, С. С. Дисплазія сполучноїтканини — захворювання або третій стан? / С. С. Острополець // Тези VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті чл.-кор. НАН, АМН України, РАМН, професора В. М. Сідельникова (1928—1997). — Київ, 2006. — С. 66.
118. Панков, Д. Д. Патогенез и прогностическая значимость артериальной гипотензии у подростков / Д. Д. Панков // Рос. педиатрический журн. — 2005. — № 2. — С. 10—11.
119. Первичная артериальная гипотензия у детей / К. М. Дзилихова [и др.] // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 116—121.
120. Первичная артериальная гипотензия у детей / Н.А.Белоконь, И. В. Леонтьева, Х. М. Ахметжанова [и др.] // РЖМ — 1989. — № 11. — С. 17—24.
121. Перекальская, М. А. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани / М. А. Перекальская, Л. И. Макарова, Г. Н. Верещагина // Клин. медицина. — 2002. — № 4. — С. 48—51.
122. Петров, В. И. Артериальная гипертензия у детей и подростков: современные методы диагностики, фармакотерапии и профилактики / В. И. Петров, М. Я. Ледяев. — Волгоград, 1999. — 146 с.
123. Петрова, И. В. Диагностические гемодинамические критерии первичной артериальной гипотензии у детей и подростков, адекватность ее терапии : автореф. дис. … канд. мед.наук / Петрова Ирина Владимировна. — М., 2004.

124. Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у детей с первичной артериальной гипотензией / З. Д. Калоева [и др.] // Педиатрия. — 2002. — № 6. — С. 30—32.

125. Покалев, Г. М. Нейроциркуляторная дистония / Г. М. Покалев. — Н. Новгород, 1994. — 300 с.

126. Покалев, Г. М. Резерв микроциркуляции, его роль в механизмах адаптации системного и периферического кровообращения / Г. М. Покалев, В. А. Костров, Л. А. Лапшина // Всероссийская научная конференция «Микроциркуляция в клинической практике». — М., 2004. — С. 19.

127. Покровский, А. В. Значение оценки состояния микроциркуляции в клинической практике / А. В. Покровский // Всероссийская научная конференция «Микроциркуляция в клинической практике». — М., 2005. — С. 3—4.

128. Потапенко, В. П. Низкое давление. Причины и эффективное лечение / В. П. Потапенко. — М. : АСТ ; СПб. : Сова, 2007. — 96 с.

129. Прибылов, С. А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / С. А. Прибылов // Кардиология. — 2006. — Т. 46, № 9. — С. 36—40.

130. Пролапс мітрального клапана у дітей: діагностика, лікування, диспансеризація (методичні рекомендації) / О. П. Волосовец [и др.] // Современная педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 84—87.

131. Путилина, М. В. Современные представления о ноотропных препаратах / М. В. Путилина // Лечащий врач. — 2006. — № 5. — С. 10—14.

132. Рапопорт, С. И. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. Терапевтические возможности мелатонина при артериальной гипертензии / С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская // РМЖ. Кардиология. — 2010. — Т. 18, № 3. — С. 40—45.

133. Розанов, В. Б. Прогностическое значение АД в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение) / В. Б. Розанов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 37—41.

134. Северный, А. А. Вегетативно-сосудистая дистония у детей и подростков: психопатологические и терапевтические аспекты / А. А. Северный, И. П. Киреева, Т. А. Баландина // Вестн. аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 54—56.

135. Сидорова, И. С. Особенности течения беременности и родов при артериальной гипотензии / И. С. Сидорова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2005. — № 5 (6). — С. 35—39.

136. Сикорский, А. В. Вариабельность сердечного ритма у подростков с артериальной гипертензией / А. В. Сикорский, Е. А. Мороз // Охрана материнства и детства. — 2007. — № 1—9. — С. 32—35.

137. Сикорский, А. В. Особенности центральной гемодинамики у детей с первичной артериальной гипотензией / А. В. Сикорский // Белорусский медицинский журн. — 2003. — № 1. — С. 75—77.

138. Сикорский, А. В. Психовегетативные нарушения у детей с артериальной гипотензией / А. В. Сикорский // Белорусский медицинский журн. — 2002. — № 1. — С. 75—79.

139. Сикорский, А. В. Семейные факторы формирования артериальной гипотензии у детей / А. В. Сикорский, Е. К. Агеенкова // Белорусский медицинский журн. — 2003. — № 3.

140. Системный анализ гемодинамических и антропометрических параметров у больных первичной артериальной гипотензией / Д. А. Швец, А. В. Познякова, В. И. Вишневский, В.С. Барсуков // Человек и его здоровье. — 2005. — № 4. — С. 73—79.

141. Снуг, Д. Основы аналитической химии / Д. Снуг, Д. Уэст. — Т. 1. — М. : Мир, 1979. — С. 432—438.

142. Соболева И. А. Характер изменения органа зрения у больных с артериальной гипотензией / И. А. Соболева // Международный медицинский журн. — 2000. — № 6 (3). — С. 59—61.

143. Содержание основных белков мембран эритроцитов у больных первичной артериальной гипотензией и его связь с наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии / В. П. Иванов [и др.] / Терапевт. арх. — 2000. — № 72 (9). — С. 73—76.

144. Соединительнотканные дисплазии (наследственные коллагенопатии) / В. Б. Симоненко, П. А. Дулин, Д. Н. Панфилов [и др.] // Клин. медицина. — 2006. — № 6. — С. 62—68.

145. Сосина, В. Б. Возможности и перспективы применения пантокальцина в клинической практике / В. Б. Сосина // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 2. — С. 109—111.

146. Состояние микроциркуляции у больных с нейроциркуляторной дистонией / В. И. Маколкин [и др.] // IV Всероссийский симпозиум «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — Пущино, 2001. — С. 81—83.

147. Сторожаков, Г. И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина, Н. В. Малышева // Клин. геронтология. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 23—28.

148. Стороха, А. А. К оценке адаптации кровообращения во внутренней сонной артерии у пациентов с артериальной гипертензией и гипотензией / А. А. Стороха // Военно-медицинский журн. — 2005. — № 326 (3). — С. 31.

149. Стрижаков, А. Н. Комплексная оценка центральной гемодинамики матери и плода, чресклапаннаго кровотока плода, его артериальной и венозной гемодинамики в терапии артериальной гипотензии беременных / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатенко, П. К. Иорданова // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 6. — С. 10—16.

150. Суточноемониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы) / А. Н. Рогоза, В. П. Никольский, Е. В. Ощепкова [и др.]. — М., 1997. — 44 с.
151. Сухоруков, В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии / В. С. Сухоруков // Рациональная фармакотерапия. — 2007. — № 2. — С. 40—47.
152. Сыромятникова, Т. Н. Взаимосвязь разных уровней нормального АД с основными факторами риска и ее прогностическая значимость : автореф. дис. … канд. мед.наук / Сыромятникова Татьяна Николаевна. — Пермь, 2004.
153. Тринитатский, И. Ю. Комплексная диагностика и лечение неврологических синдромов при артериальной гипотензии : автореф. дис. … канд. мед.наук / И. Ю. Тринитатский. — М., 2005.
154. Тюрина, Т. В. Изменения частоты ритма сердца и артериального давления в ответ на физиологические нагрузки у пациентов с артериальной гипер- и гипотензией / Т. В. Тюрина // Вестн. аритмологии. — 2000. — № 19. — С. 32—35.
155. Феоктистов, А. Л. Методические рекомендации по применению аппарата «Лэнар» в антистрессовом центре / А. Л. Феоктистов. — Тверь 1994. — 28 с.
156. Функциональное состояние миокарда у детей и подростков с малыми сердечными аномалиями при вегетососудистой дистонии / Н. А. Коровина [и др.] // Педиатрия. — 2006. — № 3. — С. 34—39.
157. Функция эндотелия и I/D-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных эссенциальной гипертензией / А. Г. Полупанов [и др.] // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 6. — С. 54—55.
158. Царегородцев, А. Д. Функциональные состояния и заболевания у детей : рук-во для врачей / А. Д. Царегородцев, В. В. Длина. — М., 2011. — 512 с.

159. Чазова, И. Е. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 5.

160. Чефранова, Ж. Ю. Идиопатическая артериальная гипотензия. Клиника, диагностика, лечение : автореф. дис. … д-ра мед. наук / Ж. Ю. Чефранова. — М., 2004.

161. Чефранова, Ж. Ю. Идиопатическая артериальная гипотензия: диагностика, лечение : монография / Ж. Ю. Чефранова. — М., 2008.

162. Чуриліна, А. В. Доліхоколон як вісцеральнымаркеридисплазіїсполучноїтканини / А. В. Чуриліна, А. В. Нальотов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2009. — № 1. — С. 27—29.

163. Швец, Д. А. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма и гемодинамики при первичной артериальной гипотензии: автореф. дис. … канд. мед. наук / Д. А. Швец. — М., 2002.

164. Шишкин, А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 315—319.

165. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е. Н. Ющук, Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова [и др.] // Клин.фармакология и терапия. — 2005. — Т. 14, № 3. — С. 85—88.

166. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Сытникова [и др.] // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 5. — С. 26—29.

167. Atherosclerosis, Vascular Remodeling, and Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation in Genetically Altered Hyperlipidemic Mice / S. Bon-

thu, D. Heistad, D. Chappel [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 1997. — Vol. 17. — P. 2333—2340.

168. Autoradiographic localization of putative receptors in the brains of two old world primates: cercopithecusaethiops and papioursinus / B. Stankov, S. Capsoni, V. Lucini[et al.] // Neuroscience. — 1993. — Vol. 52. — P. 459—468.
169. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient / J. S. Stamler, L. Jia, J. P. Eu [et al.] // Science. — 1997 — Vol. 276. — P. 2034—2037.
170. Born G., Schwartz C. Vascular endothelium. — Stuttgart : Schattauer, 1997. — 390 p.
171. Cabrera, C. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure C. Cabrera, D. Bohr // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 206. — P. 77—81.
172. Cardiovascular Responsivity to Stress. Family Patterns and the Effects of Instructions / J. L. Hastrup, D. L. Kraemer, A. P. Hotchkiss, C. A. Johnson // J. Psychosom. Res. — 1986. — Vol. 30, № 2. — P. 233—241.
173. Cassone, V. M. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems / V. M. Cassone // Trends Neurosci. — 1990. — Vol. 13. — P. 457—464.
174. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impartment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults / D. Celermajer, K. Sorensen, D. Georgakapoulos [et al.] // Circulation. — 1993. — Vol. 88 (Part 1). — P. 2149—2155.
175. Cinciripini, P. M. Cognitive stress and cardiovascular reactivity / P. M. Cinciripini // Am. Heart J. — 1986. — Vol. 112, № 5. — P. 1051—1065.
176. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death / G. H. Tofler, D. Bresinsky, A. I. Scafer [et al.] // New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 1514—1518.

177. Constant, I. Heart rate control of blood pressure variability in children: a study in subjects with fixed ventricular pacemaker rhytm / I. Constant, E. Villian, D. Laude // Clin. Sci (Colch). — 1998. — Vol. 95 (1). — P. 33—42.

178. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease / A. Sakotnik, P. M. Liebmann, K. Stoschitzky [et al.] // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 1314—1317.

179. Determinants of Health-Related Quality of Life in Coronary Artery Disease Patients: A Prospective Study Generating a Structural Equation Model Text / S. Hofer, W. Benzer, H. Alber, E. Ruttmann // Psychosomatics. — 2005. — Vol. 46. — P. 212—223.

180. Devereux, R. Management of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diastolic disfunction / R. Devereux // Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management / ed. by I. Jr. Izzo, H. Black. — Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — P. 460—463.

181. Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) type IV : Review of the literature / C. M. Badauy, S. S. Gomes, M. Sant'anaFilho, J. A. Chies // Clin. Oral. Investig. — 2007.

182. Endemann, D. H. Endothelial Dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 1983—1992.

183. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans / H. O. Steinberg, B. Bayazeed, G. Hook, A. Johnson, J. Cronin // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 3287—3293.

184. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide) / T. F.Luscher, M. R.Tschudi, R. R.Wenzel, G. Noll // Internist. — 1997. — Vol. 38. — P. 411—419.

185. Furchgott, R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. W. Zawadzki // Nature. — 1980. — Vol. 286. — P. 373—376.

186. Galle, J. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress / J. Galle, K. Heermeier // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. — P. 2585—2589.

187. Genjiro, Kimura. Kidney and Circadian Blood Pressure Rhythm / Kimura Genjiro // Hypertension. — 2008. — № 51. — P. 827—828.

188. Goud, B. A. Twenty-four-hour blood pressure control: an intraarterial review / B.A.Goud, E.B. Raftery // Chronobiological Int. — 1991. — Vol. 8. — P. 495—505.

189. Grinder, J. R. Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis / J. R. Grinder // Amer. J. Physiol. — 1993. — Vol. 264. — P. 334—340.

190. Grunberg, H. The cardiovascular risk factor protile of Estonian schoolchildren / H.Grunberg, M.Thethloff // J. Am. Coll. Cardio. — 1998. — Vol. 87 (1). — P. 37—42.

191. Hajjar, Ihab. Response to Blood pressure and Disability: First steps in Future Studies / IhabHajjar, L. DanielLackland, Adrienne Cupples // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — P. 26.

192. Hall, J. E. Hypertension and Cardiovascular disease in Women / J. E. Hall, J. P. Granger, J. F. Reckellhoff // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — P. 951.

193. Handbook of Stress, Reactivity and Cardiovascular Desease / S.Julius, A. Weder, A. Hinderliter [et al.]. — New York, 1985. — P. 41—81.

194. Harrison, D. G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction / D. G. Harrison // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 19. — P. 23—27.

195. Harrison, D. G. Endothelial function and oxidant stress / D. G. Harrison // Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20. — P. 11—17.

196. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sing of vessel wall lesions / J. Hladovec// Physiol. Bohemoslov. — 1978. — Vol. 27, № 2. — P. 140—144.

197. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X / A. Altun, M. Yaprak, M. Aktoz [et al.] // Neurosci. Lett. — 2002. — Vol. 327. — P. 143—145.

198. Jia, L. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control / L. Jia, J. Bonaventura, J. S. Stamler // Nature. — 1996. — Vol. 380. — P. 221—226.

199. Konturek, S. Role of nitric oxide in the digestive systems / S. Konturek, P. Konturek // Digestion. — 1995. — Vol. 56. — P. 1—13.

200. Low Birthweight Is Associated With Narrower Arterioles in Adults / Liew Gerald, Wang Jie Jin, Duncan B. Bruce [et al.] // Hypertansion. — 2008. — Vol. 51. — P. 933—938.

201. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease / L. Girotti, M. Lago, O. Ianovsky [et al.] // J. Pineal. Res. — 2000. — Vol. 29. — P. 138—142.

202. Lurbe, E. Out-of-office blood pressure measurement in children and adolescents / E. Lurbe, G. Parati // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26. — P. 1536—1539.

203. Mancia, G. Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications / G. Mancia // J. Hypertens. — 1990. — Vol. 8. — P. 1—3.

204. Mancia, G. Ambulatory blood pressure normality: results from PAMELA study / G. Mancia // J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13, № 12, 1. — P. 1377—1390.

205. Melatonin effect on serotonin uptake and release in rat platelets: diurnal variation in responsiveness / F. J. Martin, G. Atienza, M. Aldegunde, J. M. Miquez // Life Sci. — 1993. — Vol. 53. — P. 1079—1087.

206. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults / S. Anders, S. Said, F. Schulz, K. Puschel // Forensic Sci. Int. — 2007. — № 171 (2—3). — P. 127—130.

207. Momboli, J. V. Endothelial function after converting-enzyme inhibition / J. V. Momboli, P. M. Vanhoutte// Medicographia. — 1996. — Vol. 18, № 1. — P. 35—40.

208. Nitric oxide and the renin angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat / M. Charbit, I. Blazy, J. Gogusev [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 1997. — Vol. 11, № 5. — P. 617—622.

209. Nitric oxide: from molecular biology to clinical nephrology / A. Friedman, T. Brewer, L. Feld [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 1998. — Vol. 12, № 6. — P. 504—511.

210. Nitric oxide: mediator of nonadrenergicnoncholinergic responses of opossum oesophageal muscle / J. Murray, C. Du, A. Ledlow [et al.] // Amer. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261. — P. 401—406.

211. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. Celermajer, K. Sorensen, V. Gooch [et al.] // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111—1115.

212. O'Brien, E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice / E. O'Brien // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, Suppl. — P. 11—18.

213. Palmer, R. M. J. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R. M. J. Palmer, A. G. Ferrige, S. Moncada // Nature. — 1987. — Vol. 327. — P. 534—526.

214. Paulus, W. J. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. Assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion / W. J. Paulus, P. J. Vantrimpont, A. M. Shah // Circulation. — 1994. — Vol. 89. — P. 2070—2078.

215. Peroxynitrite: a twofaced metabolite of nitric oxide / R. B. R. Muijsers, G. Folkets, P. A. J. Henricks [et al.] // Life Sei. — 1997. — № 60 (21). — P. 1833—1845.

216. Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor-beta receptor genes / K. Akutsu, H. Morisaki, S. Takeshita [et al.] // Circ. J. — 2007. — № 71 (8). — P. 1305—1309.

217. Plasma epinephrine and norepinephrine concentration of healthy humans associated with night-time sleep and morning arousal / C. Dodt, U. Breckling, L. Derad [et al.] // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 71—76.

218. Rand, M. J. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission / M. J. Rand, C. G. Li. // Ann. Rev. Physiol. — 1995. — Vol. 57. — P. 659—682.

219. Safar, Michel E. Central Blood Pressure and Hypertension // Michel E. Safar, Harold Smulyan // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — P. 819—820.

220. Snyder, S. H. Janus faces of nitric oxide / S. H. Snyder // Nature. — 1993. — Vol. 364. — P. 577.

221. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Arish Bank Study / E. O'Brien, J. Murphy, A. Tyndall [et al.] // J. Hypertens. — 1991. — Vol. 9. — P. 355—360.

222. Umans, J. G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J. G. Umans, R. Levi // Ann. Rev. Physiol. — 1995. — Vol. 57. — P. 771—790.

223. Viswanathan, M. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation / M. Viswanathan, J. T. Laitinen, J. M. Saavedra // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 1990. — Vol. 87. — P.6200—6203.

224. Vogel, R. A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review / R. A. Vogel // Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20. — P. 426—432.