

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М.ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М.ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ОСТАПЕНКО ЮЛІЯ ЮРІЇВНА

УДК616.13/.14-02:616-018.2-007.17]-084-053.2:614.876

ДИСЕРТАЦІЯ

**Оптимізація профілактики судинних порушень у дітей з
дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим
анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС**

14.01.10– педіатрія

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ю. Ю. Остапенко

Науковий керівник: Опшлянська Олена Анатоліївна, доктор медичних наук

Київ–2020

АНОТАЦІЯ

Остапенко Юлія Юріївна. Оптимізація профілактики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена комплексному вивченню судинних та біохімічних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини, удосконаленню методів інструментальної та лабораторної діагностики, покращенню шляхів профілактики ускладнень зі сторони серцево-судинної системи у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС з проявами дисплазії сполучної тканини (ДСТ), дослідженням ефективності призначення вітаміну Д з метою корекції ендотеліальної дисфункції. В роботі проводилось уточнення частоти виявлення та особливості клінічних проявів ДСТ у дітей-нащадків ліквідаторів та дітей із зон забруднення внаслідок аварії на Чорнобильській атомній станції; проводилась оцінка змін ліпідного показників обміну (холестерин, тригліцериди, β -ліпопротеїди) у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС з- та без ознак ДСТ. Були проаналізовані параметри функціонального стану судинної стінки за допомогою методу удосконаленої сфігмографії інформаційно-вимірювальним комплексом пульсо-кардіологічної діагностики у дітей з радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС з- та без ДСТ та у дітей, що мешкають поза зонами радіаційного контролю з- та без ознак ДСТ. Виявлено взаємозв'язок між показниками ЕКГ та сфігмографії за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» з клінічними проявами судинних порушень і показниками ендотеліальної дисфункції (ЕД) та ліпідного обміну у дітей із зон підвищеного радіаційного контролю. Проводилась оцінка ефективності корекції препаратами вітаміну Д судинних порушень у дітей з радіаційно-

обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС з клінічними ознаками ДСТ. Була запропонована удосконалена схема профілактики судинних порушень у дітей-нащадків ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та із зон забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС з клінічними ознаками ДСТ.

За даними проведеного дослідження ознаки ДСТ у дітей-нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС виявлені у 66,97 % випадків, серед яких найчастішими були порушення постави (89,0 %), мікроаномалії серця та судин (49,7 %), плоскостопість (65,8 %), деформація грудної клітини (12,3%), гіпермобільність суглобів (38,4 %). У 83,5 % обстежених дітей з ДСТ спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату зі структурно-функціональними змінами внутрішніх органів. Виділені наступні значущі чинники формування клінічних проявів ДСТ : вагітність, ускладнена внутрішньо-утробними інфекціями та супутніми захворюваннями матері, передчасні пологи, відсутність або короткий термін (менше 6 місяців) грудного вигодовування та відсутність постнатального профілактичного призначення вітаміну D.

Виявлено, що діти з ДСТ мали клінічні прояви змін з боку серцево-судинної системи (ССС) у 3,38 рази частіше, ніж діти без клінічних ознак ДСТ. Найвища частота порушень функціонального стану ССС спостережена у дітей 12-14 р. ($P=0,236$). Незалежними факторами виявлення змін з боку ССС у дітей з ДСТ були: ожиріння, хронічні вогнища інфекції, відсутність призначення 25(OH)D протягом першого року життя. За даними загальноприйнятих інструментальних досліджень виявлена більша на 18,23% ($p<0,05$) частота функціональних порушень з боку судин у дітей з ДСТ.

Визначено, що дітей з ДСТ виявлена тенденція до зменшення вмісту β -ліпопротеїдів в сироватці крові [$31,22\pm 1,07$ ммоль/л], аналіз провідних біохімічних показників функції ендотелію показав, що у дітей з ДСТ спостережені несуттєво більші значення вмісту L-аргініну [$240,13\pm 10,62$ мкмоль/л проти $225,96\pm 14,89$ мкмоль/л) у дітей без ДСТ] та оксиду азоту в сироватці крові [$9,56\pm 1,47$ мкмоль/л проти

6,47±1,43мкмоль/л ($p<0,05$]), які корелювали з виразністю анемії ($r=-0,94$), показниками ліпідного обміну та наявністю ожиріння ($r=-0,83$). Найбільш інформативним серед біохімічних маркерів ЕД у дітей з ДСТ є вміст NO в сироватці крові.

Встановлено, що використання ІВК ПКД «Кардіо-пульс» є більш інформативним методом діагностики стану ССС, ніж оцінка стандартної ЕКГ та РЕГ. Кардіометаболічні зміни за оцінкою форми і тривалості зубця Т за ІВК ПКД виявлялися у дітей з ДСТ в 1,4 рази частіше, ніж за допомогою стандартної ЕКГ, зміни з боку судин на 10 % частіше, ніж за допомогою РЕГ.

Аналіз показників ІВК ПКД «Кардіо-пульс» у дітей з ДСТ показав, що найбільш змінені були показники симпатичної та парасимпатичної регуляції (LFn, HFn), індекс співвідношення фаз ЕКГ, амплітуда зубця R у I відведенні та площа зубця T у I відведенні, що відображало суттєвіше значення порушень вегетативного тону в розвитку ССС змін при ДСТ. Порушення функції щитоподібної залози [за зв'язком між наявністю нетоксичного дифузного зоба та LFn ($r=0,61$), HFn ($r=-0,61$), рівнем ТТГ та PNN 20% ($r=0,52$), PNN 50 % ($r=0,51$), LFn ($r=-0,58$), HFn ($r=0,58$)] та ліпідного обміну [між рівнем β -ліпопротеїдів та оперативним контролем за станом міокарда ($r=-0,59$), індексом співвідношення фаз ЕКГ ($r=-0,768$); між рівнем холестерину та амплітудою зубців R ($r=0,62$) та T у I відведенні ($r=0,51$); між рівнем тригліцеридів та вегетативним балансом 2 ($r=0,87$), індексом стаціонарності міокарда ($r=0,76$)]; наявність хронічних вогнищ інфекції [зв'язок між наявністю хронічного компенсованого тонзиліту та показником оперативного контролю регуляції ($r=0,69$), інтегральним показником форми S-T у I відведенні ($r=0,68$), тощо); ожиріння (виявлені взаємозв'язки між ожирінням та LF ($r=0,75$), та площею зубця T у I відведенні ($r=-0,504$)] є незалежними негативними чинниками серцево-судинних порушень у дітей. Оскільки між біохімічними маркерами ЕД (співвідношенням NO/LA в крові) та електрофізіологічними показниками функціонального стану міокарда

(RMSSD, LFn, АПХ та ВІ) у дітей з ДСТ існують певні взаємозв'язки, реєстрація ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-плюс» дозволяє оцінити ступінь ЕД у дітей з клінічними ознаками ДСТ.

Доведено, що вміст вітаміну Д в сироватці крові був значно зменшеним в обох групах спостереження [$21,68 \pm 5,68$ нг/мл проти $13,49 \pm 3,01$ нг/мл у дітей з ДСТ ($p < 0,05$)]. Виявлена зворотна залежність між вмістом вітаміну Д у сироватці крові дітей з ДСТ та ступенем вегетативних порушень за даними оцінки ЕКГ ПАК «Кардіо-пульс П» [з SDNN ($r = 0,905$), з RMSSD ($r = 0,918$), індекс напруження ($r = -0,894$), триангулярний індекс ($r = 0,929$)]. Призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ сприяє зростанню його вмісту в крові, зменшенню частоти виявлення клінічних проявів порушень ССС, водночас з нормалізацією електрофізіологічних та біохімічних показників ЕД [LA сироватки крові після лікування $223,07 \pm 11,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$); NO $8,18 \pm 1,73$ мкмоль/л ($p < 0,05$)]. В більшій мірі у дітей з клінічними ознаками ДСТ після прийому препарату вітаміну Д нормалізуються функціональні показники судинного тону (АПХ та АДХ, глибина інцизури сфігмограми), що відображає відновлення еластичності судин.

Визначено, що з метою виявлення ранніх кардіометаболічних порушень та проявів ЕД у дітей з ДСТ доцільно використовувати ІВК ПКД «Кардіо-пульс». Виявлено, що для моніторингу ЕД у дітей з ДСТ достатньою є оцінка мінімальної кількості показників (RMSSD, LFn, АПХ та ВІ). Доведено, що пацієнтам з виявленими ознаками ЕД за вищеперерахованими показниками ІВК ПКД «Кардіо-пульс» необхідно проводити профілактичні заходи для упередження розвитку серцево-судинних порушень. Для виявлення підвищеного ризику розвитку функціональних порушень ССС у дітей з ДСТ доцільно використовувати розроблену прогностичну шкалу оцінки значущих анамнестичних і клінічних факторів. При виявленні підвищеного ризику порушень ССС вимагають проведення профілактичних заходів.

Визначено, що для корекції ЕД та зменшення ризику розвитку уражень з боку ССС дітям з ДСТ рекомендовано в межах загальноприйнятої метаболічної корекції проводити профілактичні курси вітаміну D в добовій дозі 2 000 МО протягом 3–х місяців.

Новизна роботи полягає в наступному. Вперше уточнена сучасна частота клінічних проявів ДСТ та змін з боку ССС у дітей-нащадків ліквідаторів наслідків аварії та із зон забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС та обговорені механізми їх формування. Вперше виявлено, що несприятливими чинниками розвитку ДСТ у дітей з радіаційно-забруднених територій є ускладнена вагітність та нефізіологічні пологи їх матерів, відсутність або короткий термін (менше 6 міс.) грудного вигодовування та відсутність профілактичного призначення вітаміну D. Підтверджено, що найбільш значний вплив на розвиток судинних порушень мають зміни вегетативної регуляції, функції щитоподібної залози та наявність надлишкової маси тіла при ДСТ. Продемонстровано, що в якості біохімічних предикторів судинних порушень у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю можуть використовуватися показники ЕД та зменшення вмісту β -ліпопротеїдів в сироватці крові. Вперше для оцінки ССС, виявлення і моніторингу ЕД у дітей впроваджена неінвазивна методика удосконаленої оцінки ЕКГ та сфігмографії за допомогою ІВК ПКД «Кардіо-пульс». ІВК ПКД «Кардіо-пульс» завдяки більш детальній комп'ютеризованій математичній обробці даних зареєстрованої 12-канальної ЕКГ та сфігмограми вперше дозволив винайти доклінічні кардіометаболічні зміни, порушення серцевого ритму та судинного тону, ознаки ЕД у дітей з ДСТ, які мешкають на радіаційно-забрудненій території внаслідок аварії на ЧАЕС.

Вперше виявлено, що у дітей з ДСТ вміст вітаміну D в сироватці крові нижче за середні популяційні рівні в Україні. Вперше доведена ефективність використання профілактичних курсів препаратів вітаміну D для корекції ЕД у дітей з ДСТ з зон підвищеного радіаційного контролю.

Розроблена і представлена в роботі прогностична модель дозволяє на підставі загальнодоступних даних анамнезу виявити серед дітей, що мешкають в зоні радіаційного забруднення, групу ризику розвитку серцево-судинних уражень (ССУ). В роботі доведено, що в якості клінічно значущого незалежного чинника їх розвитку має розглядатися наявність у них клінічних ознак ДСТ.

Отримані результати дисертаційної роботи показали, що використання удосконалених методів оцінки ЕКГ 4 генерації та сфігмографії може дозволити без використання специфічних біохімічних досліджень виділити групу дітей з підвищеним ризиком розвитку уражень ССС, яким доцільно проводити профілактику вторинної серцево-судинної патології.

Розроблені рекомендації дозволяють підвищити ефективність корекції ЕД та зменшити ризик розвитку уражень ССС у дітей з ДСТ шляхом використання в межах курсів метаболічної корекції препаратів вітаміну Д.

Результати наукової роботи впроваджені в роботу лікувально-діагностичних установ України.

Ключові слова: дисплазія сполучної тканини, 25(OH)D в сироватці крові, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін сироватки крові, NO сироватки крові, інформаційно-вимірювальний комплекс пульсо-кардіологічної діагностики.

Список публікацій здобувача

1. Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Крижановська ВВ, Олєпір ОВ, Чайковський ІА, Дегтярук ВІ, Цвет ЛО. Оцінювання стану серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини за допомогою інноваційного інформаційно-вимірювального комплексу. Кардиология: от науки к практике. 2018;(5/6):28-48. doi.org/10.30702/card:sp.2018.12.034/0132848. (Дисертантом здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки).

2. Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Белінгіо ТО, Студенікіна ОМ, Грищенко КВ, Цвет ЛО. Клінічні прояви судинних порушень у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, що мешкають у зоні радіаційного контролю. Перинатологія и педиатрія. 2016;(4):81-5. (Дисертантом здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки).

3. Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Цвет ЛО, Студенікіна ОМ, Срібна ВД. Роль дисфункції ендотелію у формуванні патології серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини. Перинатологія и педиатрія. Україна. 2018;(3):98-103. (Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати).

4. Ошлянская ЕА, Чайковский ИА, Гиндич ЮЮ. Использование инновационных методов оценки ЭКГ для диагностики поражения миокарда у детей с ревматическими болезнями. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2016;(прил, Сборник статей по материалами III Евразийского конгресса ревматологов; 2016 Май 26-27; Минск):266-71. (Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати).

5. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ, Чайковський ІА. Особливості взаємозв'язків між показниками функціонального стану серцево-судинної системи та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей з дисплазією сполучної тканини. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2019;(4):39-49. doi 10.15574/PP.2019.80.39. (Дисертантом особисто проаналізовано клініко-анамнестичні, інструментальні дані, статистично опрацьовано результати та розроблений прогноз).

6. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ, Чайковський ІА. Профілактика порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з

дисплазією сполучної тканини. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;(1):17-24. doi 10.15574/SP.2020.105.17. (Дисертантом особисто проаналізовано дані, статистично опрацьовано результати та розроблений прогноз).

7. Гиндич ЮЮ, Ошлянська ОА, Студенікіна ОМ, Цвет ЛО, Срібна ВД, Богдан ЛВ, винахідники; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини. Патент України № 131258. 2019 Січ 10. (Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки).

8. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ. Корекція порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини. В: Матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвяч. 215-річчю Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна Проблеми сьогодення в педіатрії; 2020 Лют 27; Харків. Харків; 2020. с. 29-31. (Дисертантом здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки).

9. Ошлянська ОА, Муквіч ОМ, Ніколаєнко ВБ, Лавренчук ОВ, Вовк ВМ, Гиндич ЮЮ. Особливості захворюваності дітей з дисплазією сполучної тканини. В: Матеріали XIII з'їзду педіатрів України Актуальні проблеми педіатрії; 2016 Жовт 11-13; Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(1):82. (Дисертантом здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки).

SUMMARY

Ostapenko Yu.Yu. Optimization of prevention of vascular disorders in children with connective tissue dysplasia and radiation-burdened anamnesis due to the Chernobyl accident - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on acquisition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.10 - "Pediatrics" - State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M.Lukyanova of National academy of medical sciences of Ukraine" - Kiev, 2020.

The dissertation is devoted to the complex study of vascular and biochemical disorders in children with connective tissue dysplasia (hypermobile syndrome, HMS), improvement of methods of instrumental and laboratory diagnostics, improvement of ways of prevention of cardiovascular system lesions in children with manifestations of HMS with radiation-burdened history to correct endothelial dysfunction. Clarification of frequency of exposure and feature of clinical displays of HMS was in-process conducted for the children-descendants of liquidators and children from the zones of contamination as a result of accident at the Chornobyl' nuclear power station; the estimation of changes was conducted lipid indexes of exchange (cholesterol, triglycerides, β -lipoproteins) for children with the radiation-burdened anamnesis as a result of accident at the Chornobyl' nuclear power station of and without the signs of HMS. There were the analysed parameters of the functional state of vascular wall by means of method of the improved sphygmography by the informatively-measuring complex of pulse and cardiac diagnostics (IMC PCD) for children with the radiation burdened anamnesis as a result of accident on at the Chornobyl' nuclear power station of and without HMS and for children that live out of zones of radiation control of and without the signs of HMS. Intercommunication is educed between the indexes of ECG and sphygmography after the IMC PCD "Cardio-pulse" with the clinical displays of

vascular violations and indexes endothelial dysfunction (ED) and lipid exchange for children from the zones of an increase radiation control. The estimation of efficiency of correction preparations was conducted. From data of undertaken a study of sign of for the children-descendants of liquidators of accident on at the Chornobyl' nuclear power station detected in 66.97 % of cases, among which the most common were posture disorders (89.0 %), micro-anomalies of the heart and blood vessels (49.7 %), flat feet (65.8 %), chest deformity (12.3 %), hypermobility of joints (38.4 %). In 83.5 % of the examined children with HMS there was a combination of deformations of the musculoskeletal system with structural and functional changes of internal organs. The following significant factors in the formation of clinical manifestations of HMS are identified: pregnancy is complicated by intrauterine infections and comorbidities of the mother, premature birth, absence or short term (less than 6 months) of breastfeeding and lack of postnatal prophylactic with vitamin D.

It is educed that the clinical displays of changes had to put from HMS from the side of cardiovascular system (CVS) in 3,38 times more often than to put without the clinical signs of HMS. The greatest frequency of violations of the functional state of CVS is noticed for children 12-14 (Pr = 0.236). Independent factors for the detection of changes in the CVS in children with HMS were: obesity, chronic infection, lack of appointment of 25 (OH) D during the first year of life. According to the generally accepted instrumental studies, the frequency of vascular functional disorders in children with HMS was increased by 18.23 % ($p < 0.05$).

It was determined that children with HMS showed a tendency to decrease the content of β -lipoproteins in the serum [$31,22 \pm 1,07$ mmol/l], the analysis of the leading biochemical parameters of ED showed that in children with HMS significantly higher values of L-arginine content [240.13 ± 10.62 μ mol/l vs. 225.96 ± 14.89 μ mol/l] in children without HMS] and serum nitric oxide were observed [$9,56 \pm 1.47$ μ mol/l vs. 6.47 ± 1.43 μ mol/l ($p < 0.05$)], which correlated with the severity of anemia ($r = -0.94$), lipid metabolism and the presence of obesity ($r = -$

0.83). The most informative among biochemical markers of ED in children with HMS is the content of NO in serum.

It was found that the use of IMC PCD "Cardio-pulse" is a more informative method of diagnosing the state of CVS than the assessment of standard ECG and REG. Cardiometabolic changes in the assessment of the shape and duration of the T wave by IMC PCD were found in children with HMS 1.4 times more often than with a standard ECG, changes in the vessels by 10% more often than with REG.

Analysis of IMC PCD "Cardio-pulse P" in children with HMS showed that the most changed were the indicators of sympathetic and parasympathetic regulation (LFn, HFn), the index of the ECG phase ratio, the amplitude of the R wave in the I lead and the area of the T wave in the I lead, which reflected the significant importance of disorders of autonomic tone in the development of CVS changes in HMS. Thyroid dysfunction [in the relationship between the presence of non-toxic diffuse goiter and LFn ($r=0.61$), HFn ($r=-0.61$), TSH and PNN levels of 20% ($r=0.52$), PNN 50 % ($r=0.51$), LFn ($r=-0.58$), HFn ($r=0.58$)] and lipid metabolism [between β -lipoprotein levels and myocardial operative monitoring ($r=-0.59$), the index of the ratio of ECG phases ($r=-0.768$); between the level of cholesterol and the amplitude of the wave R ($r=0.62$) and T in the first lead ($r=0.51$); between triglyceride levels and autonomic balance 2 ($r=0.87$), myocardial stationary index ($r=0.76$)]; the presence of chronic infection (the relationship between the presence of chronic compensated tonsillitis and the indicator of operative control regulation ($r=0.69$), the integrated indicator of the form S-T in the first lead ($r=0.68$), etc.); obesity [identified relationships between obesity and LF ($r=0.75$), and the area of the T-wave in the first lead ($r=0.504$)] are independent negative factors of cardiovascular disorders in children, because between biochemical markers of ED (ratio NO/LA in the blood) and electrophysiological indicators of the functional state of the myocardium (RMSSD, LFn, APW and VI) in children with HMS there are certain relationships, ECG recording by IMC PCD "Cardio-plus" allows to assess the degree of ED in children with clinical signs HMS.

It was proved that the content of vitamin D in blood serum was significantly reduced in both observation groups [21.68 ± 5.68 ng/ml against 13.49 ± 3.01 ng/ml in children with HMS ($p < 0.05$)] . An inverse relationship was found between the content of vitamin D in the serum of children with HMS and the degree of autonomic disorders according to the ECG assessment of IMC PCD "Cardio-pulse P" [with SDNN ($r = 0.905$), with RMSSD ($r = 0.918$), stress index ($r = -0.894$), triangular index ($r = -0.929$)]. Administration of vitamin D to children with HMS promotes an increase in its content in the blood, reducing the incidence of clinical manifestations of CVS disorders, while normalizing the electrophysiological and biochemical parameters of ED [LA serum after treatment 223.07 ± 11.3 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0, 05$); NO 8.18 ± 1.73 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.05$)]. To a greater extent in children with clinical signs of HMS after taking vitamin D, the functional indicators of vascular tone (APW and ADW, the depth of the sphygmogram incision) are normalized, which reflects the restoration of vascular elasticity.

It is determined that in order to detect early cardiometabolic disorders and manifestations of ED in children with HMS, it is advisable to use IMC PCD "Cardio-pulse". It was found that the assessment of the minimum number of indicators (RMSSD, LFn, APW and VI) is sufficient for monitoring ED in children with HMS. It is proved that patients with signs of ED according to the above indicators of IMC PCD "Cardio-pulse" need to take preventive measures to prevent the development of CVS disorders. To identify an increased risk of functional CVS disorders in children with HMS, it is advisable to use the developed prognostic scale for assessing significant anamnestic and clinical factors. If an increased risk of CVS disorders is detected, preventive measures are required.

It is determined that to correct ED and reduce the risk of CVS lesions in children with HMS, it is recommended to within the framework of the generally accepted metabolic correction to carry out preventive courses of vitamin D in a daily dose of 2,000 IU for 3 months.

The novelty of the work is as follows. For the first time, the current frequency of clinical manifestations of HMS and changes in the CVS in children

descendants of liquidators of the accident and from areas of contamination due to the Chernobyl accident was clarified and the mechanisms of their formation were discussed. It was first revealed that adverse factors in the development of HMS in children from contaminated areas are pregnancy complicated by intrauterine infections and comorbidities of the mother, premature birth, absence or short term (less than 6 months) of breastfeeding and lack of prophylactic administration of vitamin D, which to the greatest extent on the development of vascular disorders in them is influenced by disorders of autonomic regulation, thyroid function and the presence of excess weight in children with HMS. It has been demonstrated for the first time that ED and reduction of serum β -lipoprotein content can be used as biochemical markers of vascular disorders in children with HMS from areas of increased radiation control.

For the first time, a non-invasive method of improved ECG assessment and sphygmography with the help of IMC PCD "Cardio-pulse" was introduced to assess CVS and detect and monitor ED in children. This technique, thanks to more detailed computerized mathematical data processing of the registered 12-channel ECG and sphygmogram, allowed to invent preclinical cardiometabolic changes, cardiac arrhythmias and vascular tone, signs of ED in children with HMS living in the radiation-contaminated area due to the accident.

For the first time it was found that the content of vitamin D in the blood serum of children with HMS is lower than the average population levels in Ukraine. For the first time, the effectiveness of the use of prophylactic courses of vitamin D preparations for the correction of ED in children with HMS from areas of increased radiation control has been proven.

The prognostic model developed and presented in the work allows to identify the risk group of CVS lesions among children living in the area of radiation pollution on the basis of publicly available anamnesis data. The work proves that the presence of clinical signs of HMS should be considered as a clinically significant independent factor in their development.

The results of the dissertation showed that the use of advanced methods for assessing the ECG 4 generation and sphygmography can allow without the use of specific biochemical studies to identify a group of children at increased risk of CVS lesions, which should prevent secondary cardiovascular disease.

The developed recommendations allow to increase the effectiveness of ED correction and reduce the risk of CVS lesions in children with HMS by using vitamin D preparations within the courses of metabolic correction.

The results of scientific work are implemented in the work of medical and diagnostic institutions of Ukraine.

Key words: connective tissue dysplasia (hypermobile syndrome) , 25 (OH) D in serum, endothelial dysfunction, serum L-arginine, serum NO, information-measuring complex of pulse-cardiological diagnostics.

List of applicant's publications

1. Oshlyanskaya EA, Tchaikovsky IA, Gindich YuYu. The use of innovative ECG assessment methods to diagnose myocardial damage in children with rheumatic diseases. Issues of organization and informatization of health care. 2016. Proceedings of the III Eurasian Congress of Rheumatologists, Minsk, Belarus, p. 266-271. (The applicant personally analyzed the literature, analyzed the clinical and anamnestic data, statistically processed the results).

2. Oshlyanska OA, Gindyach YuYu, Belingio TO, Studenikina OM, Grishchenko KV, Tsvet LO. Clinical manifestations of vascular disorders in children with undifferentiated connective dysplasia tissues (hypermobile syndrome) living in the radiation control zone. Perinatology and pediatrics. 2016. 4 (68): 81-85. (The applicant carried out a set of groups of patients, analyzed clinical and anamnestic data, statistically processed the results, substantiated the conclusions).

3. Oshlyanska OA, Gindyach YuYu., Tsvet LO, Studenikina OM, Sribna VD. The role of endothelial dysfunction in the formation of pathology of the cardiovascular system in children with connective tissue dysplasia (hypermobile

syndrome) . Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2018. 3 (75): 98-103. (The applicant personally analyzed the literature, analyzed the clinical and anamnestic data, statistically processed the results).

4. Oshlyanska OA, Hindych YuYu, Kryzhanovska VV, Olepir OV, Tchaikovsky IA, Degtyaruk VI. Assessment of the state of the cardiovascular system in children with connective tissue dysplasia (hypermobility syndrome) using an innovative information and measurement complex. Cardiology: from science to practice. 2018. 5—6 (34): 28—49. (The applicant carried out a set of groups of patients, analyzed clinical and anamnestic data, statistically processed the results, substantiated the conclusions).

5. Oshlyanska OA, Ostapenko YuYu, Tchaikovsky IA. Peculiarities of relationships between indicators of the functional state of the cardiovascular system and biochemical markers of endothelial dysfunction in children with connective tissue dysplasia (hypermobility syndrome). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4 (80): 39—49. doi 10.15574 / PP.2019.80.39. (The applicant personally analyzed the clinical and anamnestic, instrumental data, statistically processed the results and developed a forecast).

6. Oshlyanskaya OA, Ostapenko YuYu, Tchaikovsky IA. Prevention of disorders of the functional state of the cardiovascular system in children with connective tissue dysplasia (hypermobility syndrome). Modern pediatrics. Ukraine. 2019. 1(105): 17-24; doi 10.15574 / SP.2020.105.17 (The dissertation personally analyzed the data, statistically processed the results and developed a forecast).

7. Gindych YuYu, Oshlyanska OA, Studenikina OM, Tsvet LO, Sribna VD, Bogdan LV. Inventors; State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine " patent owners. Method for diagnosing vascular disorders in children with connective tissue dysplasia (hypermobility syndrome). Utility model patent №131258; №u 201807370; Application 02.07.2018; publ.10.01.2019.Bul.№1 (The applicant personally analyzed the literature,

recruited groups of patients, analyzed clinical and anamnestic data, statistically processed the results, substantiated the conclusions).

8. Oshlyanska OA, Ostapenko YuYu. Correction of disorders of the functional state of the cardiovascular system in children with connective tissue dysplasia (hypermobility syndrome). Proceedings of the V scientific-practical conference of young scientists with international participation "Problems of the present in pediatrics", dedicated to the 215th anniversary of Kharkiv National University named after V.N. Karazina (Kharkiv, February 27, 2020) pp. 29-31. (The dissertation carried out a set of groups of patients, analyzed clinical and anamnestic data, statistically processed the results, substantiated the conclusions).

9. Oshlyanska OA, Mukvich OM, Nikolaenko VB, Lavrenchuk OV, Vovk VM, Gindyach YuYu. Features of the incidence of children with connective tissue dysplasia (hypermobility syndrome). International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. July / August 2016. Volume 10, №1. Proceedings of the XIII Congress of Pediatricians of Ukraine "Actual Problems of Pediatrics" (Kyiv, October 11-13, 2016), p.67. (The applicant carried out a set of groups of patients, analyzed clinical and anamnestic data, statistically processed the results, substantiated the conclusions).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І	
ТЕРМІНІВ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З	
ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: СУЧАСНІ	
ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ	30
1.1 Загальне поняття дисплазії сполучної тканини у дітей та	
значення окремих факторів зовнішнього середовища і	
нутриєнтів у розвитку її симптомокомплексу	30
1.2 Ураження серцево-судинної системи у дітей з	
дисплазіями сполучної тканини.....	35
1.3 Механізми регуляції тонуусу судин і порушення функції	
судин у дітей з дисплазією сполучної тканини.....	40
1.4 Функціональні методи діагностики серцево-судинних	
порушень у дітей з дисплазіями сполучної тканини.....	45
1.5 Шляхи корекції судинного тонуусу у дітей з дисплазією	
сполучної тканини.....	49
РОЗДІЛ 2 НАУКОВИЙ НАПРЯМОК, ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА	
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
РОЗДІЛ 3 СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ У ДІТЕЙ З	
ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ІЗ ЗОН	
ПІДВИЩЕНОГО РАДІАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ТА	
ЧИННИКИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ЇЇ РОЗВИТОК	65
3.1 Особливості анамнезу та чинники ризику розвитку змін у	
стані ССС у дітей з дисплазією сполучної тканини із зон	
підвищеного радіаційного контролю.....	65
3.2 Клінічні прояви серцево-судинних порушень у дітей з	
недиференційованою дисплазією сполучної тканини	76

РОЗДІЛ 4 РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ІЗ ЗОН РАДІАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ	86
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ІЗ ЗОН ПІДВИЩЕНОГО РАДІАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ «КАРДІОПУЛЬС».....	92
5.1 Оцінка стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини із зон підвищеного радіаційного контролю за допомогою інформаційно-вимірювального комплексу «Кардіопульс»	92
5.2 Особливості взаємозв'язків між показниками функціонального стану серцево-судинної системи та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей з дисплазією сполучної тканини	108
5.3 Аналіз факторів, що впливають на частоту проявів патології серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини із зон підвищеного радіаційного контролю.....	117
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ІЗ ЗОН ПІДВИЩЕНОГО РАДІАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ШЛЯХОМ ПРИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ВІТАМІНУ Д	121
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	131
ВИСНОВКИ	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	157

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	158
ДОДАТОК 1	185
ДОДАТОК 2	189
ДОДАТОК 3	190
ДОДАТОК 4	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АДХ – амплітуда дикротичної хвилі
- АЛТ– аланінамінотрансфераза
- АПХ– амплітуда пульсової хвилі
- АСТ– аспартатамінотрансфераза
- АТ– артеріальний тиск
- аТРО– антитіла до тиреопероксидази
- аТТГ– антитіла до тиреотропного гормону
- ВІ – висота інцізури пульсової хвилі
- ВРС – варіабельність ритму серця
- ДІ (СІ) – довірчий інтервал
- ДСТ– дисплазія сполучної тканини
- ЕД– ендотеліальна дисфункція
- ЕКГ – електрокардіографія
- ІВК ПКД– інформаційно-вимірювальний комплекс пульсо-кардіологічної діагностики
- ІВХ– індекс висхідної хвилі
- ІДХ– індекс дикротичної хвилі
- КДС – кольорове дуплексне сканування
- ЛФ – лужна фосфатаза
- МАС– малі аномалії серця
- ПАК– програмно-апаратний комплекс
- ПМК– пролапс мітрального клапана
- РВГ – реовазографія
- РЕГ– реоенцефалографія
- СН – серцева недостатність
- ССС – серцево-судинна система
- ССУ– серцево-судинні ураження
- СТ– сполучна тканина
- СТГ– соматотропний гормон

T4– тироксин

ТАФ– тривалість анакротичної фази пульсової хвилі

ТГ– тригліцериди

ТД– тривалість діастолічної фази серцевого циклу

ТДФ – тривалість дикротичної фази пульсової хвилі

ТС– тривалість систолічної фази серцевого циклу

ТТГ– тиреотропний гормон

ТФВ – тривалість фази вигнання

УЗД – ультразвукове дослідження

ХС– холестерин

ЦКК– циркулюючі імунні комплекси

ЧАЕС – Чорнобильська атомна електростанція

ЧВХ – час відображення пульсової хвилі

ЧН – час наповнення

ЧСС – частота серцевих скорочень

25 (ОН) Д– гідроксивітамін Д

LA – L-аргінін

LF – швидкість коливання частоти серцевих скорочень

HF – абсолютна спектральна потужність в ділянці низьких частот у ділянці високочастотних хвиль

NO – оксид азоту

OR – співвідношення шансів

PNN50%(20%) – % послідовних інтервалів R-R, що відрізняються на більш, ніж 50% (20%) від їх загального числа

SDNN – рівень загального адаптаційного потенціалу вегетативної регуляції

RMSSD – абсолютна спектральну потужність регуляції

βЛП– β-ліпопротеїди

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження (актуальність проблеми).

Унікальність структури і функцій сполучної тканини створює умови для формування численної кількості її структурних порушень, що у сукупності формують симптомокомплекс дисплазії сполучної тканини (ДСТ), розповсюдженість якої досить широка [1, 2]. На тлі структурних порушень сполучної тканини під впливом негативних факторів зовнішнього середовища (несприятлива екологічна ситуація, незбалансоване харчування, стреси та ін.) у дитини може розвиватися низка різноманітних захворювань [3, 4]. Провідне місце за розповсюдженістю серед диспластико-асоційованих захворювань займають ураження серцево-судинної системи (ССС) [5, 6]. Вторинні судинні порушення при ДСТ розвивається завдяки змінам у метаболізмі сполучної тканини з формуванням аномальної структури судинної стінки, порушенням регуляції тону судин, змінам мінерального обміну, розвитку ендотеліальної дисфункції, тощо [7, 8]. Їх виявлення постає складною задачею для лікаря загальної клінічної практики, оскільки воно не передбачене можливостями сучасної загальнодоступної інструментальної діагностики [9, 10].

Одним з важливих чинників фізіологічного функціонування судин в організмі людини постає забезпеченість вітаміном Д, недостатність якого призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) та атерогенезу, сприяє підвищенню вмісту паратгормону з кальцифікацією міокарду, проліферацією гладком'язових клітин судин, викиду прозапальних цитокінів [11-13]. Попередніми дослідниками визначено у 90,6 % дітей до 17 років в Україні відмічається знижений рівень забезпеченості вітаміном Д [14, 15]. Проте дослідження можливостей профілактики судинних порушень шляхом нормалізації забезпеченості організму вітаміном Д у дітей з ДСТ ще не проводились.

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

Дисертаційна робота була фрагментом НДР «Дослідження ролі вітамін-Д залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей» відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», яка виконувалась на підставі постанови Президії НАМН України від 10.12.2015 р. № 11/2, № держ. реєстрації 01.16.U001202

Мета дослідження – підвищити ефективність профілактики судинних порушень у дітей з ДСТ з радіаційно-обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС шляхом комплексної корекції ендотеліальної дисфункції з додатковим прийомом вітаміну Д.

Завдання дослідження:

1. Уточнити особливості клінічних проявів ДСТ у дітей-нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС та дітей із зон радіаційного забруднення території.
2. Визначити розповсюдженість серцево-судинних порушень у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом та її взаємозв'язок з наявністю ДСТ, особливостями анамнезу, отриманням профілактики вітаміном Д.
3. Оцінити біохімічні показники ЕД та ліпідного обміну, вміст вітаміну Д в сироватці крові у дітей з- та без ознак ДСТ.
4. Проаналізувати параметри функціонального стану міокарду та судинної стінки за допомогою методу удосконаленої оцінки ЕКГ та сфігмографії інформаційно-вимірювальним комплексом пульсокардіологічної діагностики (ІВК ПКД) «Кардіо-пульс» у дітей з- та без ДСТ.
5. Виявити взаємозв'язок між показниками ЕКГ та сфігмографії за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» з клінічними проявами судинних порушень і показниками ЕД та ліпідного обміну у дітей з зон підвищеного радіаційного контролю.

6. Оцінити ефективність корекції з прийомом препаратів вітаміну Д у дітей з клінічними ознаками ДСТ судинних порушень, що мешкають на радіаційно-забрудненій території.

Об'єкт дослідження: судинні порушення у дітей з клінічними ознаками ДСТ.

Предмет дослідження: інструментальні і біохімічні показники – маркери судинних порушень у дітей з клінічними ознаками ДСТ.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

Згідно поставленій меті і задачам дослідження, був розроблений дизайн дослідження з урахуванням основних положень GSP ICH і Гельсінської декларації з біоетики.

Дизайн дослідження. На I етапі проведений аналіз 211 амбулаторних карток та виписок з історії хвороби дітей 6-17 р. (150 дітей з- та 61 дитина без клінічних ознак ДСТ), які спостерігались у дитячій консультативній поліклініці ДУ «Національного наукового центру радіаційної медицини Національної академії медичних наук України».

На II етапі проаналізовані дані анамнезу, клінічного, лабораторного і інструментального обстеження 145 дітей (73 дітей з ознаками ДСТ, 36 дітей без ДСТ з зон радіаційного контролю, 36 здорових дітей без клінічних ознак ДСТ відповідного віку та статі з інших регіонів мешкання), окрім загальноприйнятого обстеження, були додатково обстежені за допомогою інформаційно-вимірювального комплексу пульсо-кардіологічної діагностики (ІВК ВКД «Кардіопульс»). У 57 дітей (33– з ознаками ДСТ, 24– без клінічних ознак ДСТ) проведені біохімічні дослідження (визначення L-аргініну сироватки крові, сумарної кількості нітритів та нітратів крові, визначення рівня 25(ОН) вітаміну Д в крові). На III етапі дослідження проведений багатофакторний кореляційний аналіз, виділена група дітей з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних та вегетативних порушень. На IV етапі дослідження 33 дітям з групи ризику розвитку серцево-судинних порушень,

призначили препарат вітаміну Д у дозі 2000 МО на добу курсом 3 місяці, після чого проводилось повторне обстеження. В дослідження не були включені діти, які б отримували медичні засоби, що мають вплив на стан ССС. В результаті аналізу отриманих результатів були обґрунтовані покази для призначення профілактичних заходів для запобігання розвитку ССС-патології у дітей з ДСТ.

Первинна база даних сформована в програмі Microsoft Excel. Математична обробка даних проводилася за загальноприйнятими методиками описової та кореляційної статистики і багатофакторного регресійного та лінійного дискримінантного аналізу. Усі отримані цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel та SPSS v. 13.00 з використанням множинного кореляційного аналізу та математичного моделювання, з використанням ліцензійного пакету Statistica 12.0.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше уточнена сучасна частота клінічних проявів ДСТ та змін з боку ССС у дітей-нащадків ліквідаторів наслідків аварії та із зон забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС та обговорені механізми їх формування. Вперше виявлено, що несприятливими чинниками розвитку ДСТ у дітей з радіаційно-забруднених територій є ускладнена вагітність та нефізіологічні пологи їх матерів, відсутність або короткий термін (менше 6 міс.) грудного вигодовування та відсутність профілактичного призначення вітаміну Д. Підтверджено, що найбільш значний вплив на розвиток судинних порушень мають зміни вегетативної регуляції, функції щитоподібної залози та наявність надлишкової маси тіла при ДСТ. Продемонстровано, що в якості біохімічних предикторів судинних порушень у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю можуть використовуватися показники ЕД та зменшення вмісту β -ліпопротеїдів в сироватці крові. Вперше для оцінки ССС, виявлення і моніторингу ЕД у дітей впроваджена неінвазивна методика удосконаленої оцінки ЕКГ та сфігмографії за допомогою ІВК ПКД

«Кардіо-пульс». ІВК ПКД «Кардіо-пульс» завдяки більш детальній комп'ютеризованій математичній обробці даних зареєстрованої 12-канальної ЕКГ та сфігмограми вперше дозволив винайти доклінічні кардіометаболічні зміни, порушення серцевого ритму та судинного тону, ознаки ЕД у дітей з ДСТ, які мешкають на радіаційно-забрудненій території внаслідок аварії на ЧАЕС.

Вперше виявлено, що у дітей з ДСТ вміст вітаміну Д в сироватці крові нижче за середні популяційні рівні в Україні. Вперше доведена ефективність використання профілактичних курсів препаратів вітаміну Д для корекції ЕД у дітей з ДСТ з зон підвищеного радіаційного контролю.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена прогностична модель дозволяє на підставі загальнодоступних даних анамнезу виявити серед дітей, що мешкають в зоні радіаційного забруднення, групу ризику розвитку серцево-судинних уражень (ССУ).

В роботі доведено, що в якості клінічно значущого незалежного чинника їх розвитку має розглядатися наявність у них клінічних ознак ДСТ.

Отримані результати дисертаційної роботи показали, що використання удосконалених методів оцінки ЕКГ 4 генерації та сфігмографії може дозволити без використання специфічних біохімічних досліджень виділити групу дітей з підвищеним ризиком розвитку уражень ССС, яким доцільно проводити профілактику вторинної серцево-судинної патології.

Розроблені рекомендації дозволяють підвищити ефективність корекції ЕД та зменшити ризик розвитку уражень ССС у дітей з ДСТ шляхом використання в межах курсів метаболічної корекції препаратів вітаміну Д.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн, проведений глибокий та всебічний аналіз опублікованої літератури, опрацьовано медичну документацію, набрано матеріал для лабораторних досліджень, проведено інструментальні обстеження за допомогою апарату ІВК ПКД «Кардіо-пульс».

Автором самостійно, із застосуванням новітніх комп'ютерних програм, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, їх узагальнення та оцінку, власноруч написані всі публікації, розділи роботи, оформлені основні положення та висновки, розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні постулати та результати дослідження викладені у доповідях на всеукраїнських і міжнародних конференціях, міжнародних медичних конгресах: XIII з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 11-13 жовтня 2016 р.), V Ювілейному міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 19–21 квітня 2016 р.), на III Євразійському Конгресі ревматологів (м. Мінськ, республіка Білорусь, 26-27 травня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей» (м. Київ, 16-17 березня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», присвяченої 125-річчю від дня заснування Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» та 90-річчю безперервної співпраці з лікарнею кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П. Л. Шупика, (м. Київ, листопад 2019 р.), V науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (м. Харків, 27 лютого 2020 р.).

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено у практику роботи педіатричних обласних та міських дитячих лікарень: КНП «ОКДЛ» КОР кардіоревматологічне відділення, КНП «Херсонська ДОКЛ» ХОР, КНП ОДЛ м. Мукачево Закарпатської області, Дитяча обласна лікарня, педіатричне відділення №1 м.Вінниця, соматичне відділення КНП СОР «Обласна клінічна лікарня», Волинське обласне територіальне медичне об'єднання м.Луцьк, ТОВ «Медикгруп».

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 друкованих наукових робіт у фахових журналах, із них 6 статей (1 - в міжнародних виданнях). Отриманий 1 патент на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 192 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел який налічує 250 наукових праць і займає 26 сторінок та 4 додатків. Робота ілюстрована 8 рисунками і 19 таблицями.

РОЗДІЛ І

СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ

1.1 Загальне поняття дисплазії сполучної тканини у дітей та значення окремих факторів зовнішнього середовища у розвитку її симптомокомплексу

Ще в першій половині ХХ ст. О. О. Богомолець відмітив, що стан здоров'я або хвороби визначається станом сполучної тканини (СТ), яка виконує чимало життєво важливих функцій [16]. І до сьогодні науковці вважають, що СТ є інтеграційною гомеостазо-регулюючою тканиною мезенхімального походження, що складає 30-50 % маси тіла [17, 18].

Серед СТ виділяють рихлу неоформлену (строма паренхіматозних органів, міжорганні і міжм'язові фасціальні прошарки, підшкірна клітковина), щільну оформлену (кісткова і хрящова тканини, сухожилля і зв'язки, фасції та апоневрози), спеціалізовану (кровотворна тканина, кров, лімфа, базальна мембрана судин) і патологічну (грануляційно-фіброзна тканина, кісткова мозоль, фіброзна тканина при склерозі і цирозі органів) СТ [19]. Проте, й досі існуючі класифікаційні підходи (генетичний, функціональний, структурний) комплексно не відображають усіх морфологічних особливостей і функціональних властивостей СТ [20-22].

Згідно сучасних уявлень, СТ виконує наступні функції: опорну і біомеханічну; бар'єрну (здійснюється клітинами, що беруть участь в реакціях імунітету); трофічну, що визначається інтеграційно-буферними властивостями її екстрацелюлярного матриксу; морфогенетичну (структуруотворюючу), що проявляється в регулюючому впливі компонентів СТ на проліферацію і диференціювання клітин різних тканин протягом онтогенезу; пластичну, що виражається у відновленні пошкоджених тканин і

адаптації до умов існування [23]. Крім того, СТ депонує значну кількість важливих для функціонування організму речовин.

В останні роки вивчення і оцінка стану СТ у нормі та при патології сприяла з'ясуванню ролі її порушень у розвитку численних патологічних процесів [4, 24-26].

Багатьма дослідженнями останніх років виявлене, що патологія СТ може бути наслідком порушень синтезу протеогліканів; прискорення їх деградації; синтезу аномального колагену; порушень структури колагенових волокон внаслідок недостатньої поперечної зшивки; надмірної деградації колагену; аномалій еластинових волокон; відмирання клітин СТ через недостатність забезпеченості нутрієнтами і киснем; руйнування тканини внаслідок аутоімунних реакцій та інших, ще не досліджених механізмів [27]. Універсальність змін у СТ в основному залежить від властивостей колагену [28], а різноманіття уражень пояснюється супутніми ураженнями інших компонентів СТ [29].

Внаслідок вивчення патофізіологічних процесів у сполучній тканині було сформульоване поняття її дисплазії. Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) (від «dis» - порушення та «plasia» - розвиток) розглядається сьогодні як системне порушення СТ, що є генетично-гетерогенним і клінічно поліморфним патологічним станом, спричиненим змінами у процесах розвитку СТ в ембріональному і постнатальному періодах [30].

Показники поширеності ДСТ відповідають поширеності основних соціально значущих захворювань. Проте дані про поширеність ДСТ у популяції людини сильно різняться (13,0-85,0 %), що пояснюється різними методологічними та класифікаційними підходами [31-35]. В багатьох країнах термін «ДСТ» не використовується в клінічній практиці і пацієнти спостерігаються з різними діагнозами, які залежать від чинного клінічного синдрому, найрозповсюдженішим серед них є гіпермобільність суглобів [36].

Оскільки ДСТ може розвиватися внаслідок численних патологічних впливів на організм, окремі різновиди ДСТ входять до різних рубрик Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10). Гетерогенність причин розвитку та різноманіття клінічних проявів сприяють тому, що в 72,1 % випадків діагноз ДСТ у дітей не встановлюється [37].

Як відомо, ДСТ умовно поділяється на диференційовані форми (з певним типом спадковості і окресленою клінічною симптоматикою: недосконалий остеогенез, синдром Марфана, синдром Елерса-Данлоса, тощо) і недиференційовані (ДСТ), при яких набір фенотипових ознак не вкладається у жодне з диференційованих захворювань.

Основу формування ДСТ складають успадковані мутації генів, що кодують просторову структуру і синтез колагену, структурних білків і білково-вуглеводних комплексів, а також мутації генів ферментів і кофакторів до них, причому не виключений розвиток мутації *de novo*. Крім того, оскільки при ДСТ відбуваються мутації у великій кількості генів, перекомбінація їх алелів кожен раз призводить до формування нового фенотипу [38]. Тому відомо, що у дітей з обтяженою спадковістю важкі форми ДСТ зустрічаються значно частіше [37, 39].

Постнатальна сукупна дія екзогенних чинників сприяє появі та посиленню проявів ДСТ і розвитку хронічних захворювань і супутніх патологій, які затьмарюють клінічні ознаки самої ДСТ [40].

Ремодулювання СТ після народження дитини обумовлене перш за все забезпеченістю нутрієнтами всіх груп, особливо мікроелементами, які є кофакторами ензимів, що контролюють метаболізм і синтез її структурних компонентів [41].

Так, відомо, що мідь регулює активність лізілоксидази і утворення ланцюгів волокон (еластичних і колагенових), внаслідок чого забезпечується щільність матриксу СТ; цинк та бор – перебудову колагенових волокон СТ і

остеогенез; залізо–метаболізм усіх типів колагену; марганець бере участь у зв'язуванні колагену і протеогліканів [41-44], тощо.

За даними попередніх дослідників у переважної більшості дітей з ДСТ відмічений дефіцит ряду макро- і мікроелементів: марганцю (53,8 %), міді (58,7 %), кальцію (64,1 %), калію (83,5 %), селену (95,6 %), кремнію (100 %) і магнію (46,6-72,0 %) [45-47].

Пошук клінічних паралелей довів, що гіпомагніємія призводить до змін механічних властивостей артерій [48, 49]. З іншого боку, N. Pagès та співавт. [40] на експериментальній моделі виявили при гіпомагніємії істотні порушення синтезу колагену і еластину в стінці аорти, які корелювали з підвищенням активності 2-ї і 9-ї матричних металопротеїназ. Інші ймовірні механізми негативного впливу гіпомагніємії при ДСТ ряд авторів пов'язує з підвищенням активності лізілоксидази і трансглутамінази та підвищеною деградацією колагенових і еластинових волокон [50, 51].

Оскільки доведена участь кальцію в забезпеченні скоротливості скелетної мускулатури, регуляції згортання крові, передачі нервових імпульсів [52], формуванні численних білкових комплексів, в тому числі, тропоніну I [53], вивчення регуляторної ролі його рівня при ДСТ постає ще більш актуальною проблемою. Як відомо, дефіцит кальцію будь-якого походження призводить до підвищення деградації еластинових волокон, знижує тонус кровоносних судин, сприяє ангіоспазму та утрудненню венозного кровотоку. Сполучена з ним недостатність фосфору клінічно характеризується гіпотонією, порушенням мембранного транспорту та метаболізму білків, жирів та вуглеводів [54].

Ряд авторів у дітей з ДСТ виявили зниження рівня кальцію у сироватці крові, переважно за рахунок фракції білково-зв'язаного кальцію [55, 56], проте аналітична оцінка стану кальцієвого обміну при ДСТ, проведеного Е. Г. Бакуліною [57], показала, що у пацієнтів 18-37 рр. рівень кальцію не відрізнявся від показника контрольної групи .

Одним з основних регуляторів процесів кальцій-фосфорного обміну є вітамін Д [58]. Обмін вітаміну Д в організмі регулює понад 200 видів генів [59-62]. Але публікації про вплив вітаміну Д на СТ і колаген нечисленні і суперечливі [63-66]. Відомо, що нестача вітаміну Д спричиняє підвищення активності металопротеїназ, що призводить до деградації колагенових волокон СТ, наслідком чого можуть бути клінічні прояви ДСТ та вегетативної дизрегуляції [67, 68].

За S.Christakos [69], у світі понад 1 млрд. людей мають нестачу вітаміну Д; показано, що у 81,8 % населення України його рівень також значно нижчий за норму і лише 4,6 % дорослих мають нормальний його вміст у сироватці крові [70, 71]. За оцінками українських педіатрів, недостатня забезпеченість вітамін Д у дітей підліткового віку при наявності ДСТ досягає 69 %, а за відсутності ДСТ – тільки 30 % [72].

Оскільки більш ніж у 40 тканинах органів-мішеней виявлені рецептори до вітаміну Д [73], гіповітаміноз Д є чинником ризику не тільки остеопорозу [74, 75], а й автоімунних, інфекційних, онкологічних, ендокринних та серцево-судинних хвороб [71].

Попередніми дослідниками вивчений вміст вітаміну Д в сироватці крові при ДСТ. Так, при ранньому остеопорозі у молодих дорослих з ДСТ недостатність вітаміну Д виявлялася у 70 % [76], доведений низький рівень забезпеченості їм при некомпенсованому карієсі на тлі ДСТ [65]. J.P.Reis та співавт. [66] показали, що зменшення рівню вітаміну Д у підлітків сприяє гіперглікемії та розвитку метаболічного синдрому. Це підтверджують дані M.Janner та співавт. [67], які виявили у 87 % хворих на цукровий діабет І типу зниження рівні вітаміну Д менше, ніж 75 нмоль/л (30 нг/мл). Л. І. Омельченко та співавт. [68] відзначили високу частоту недостатності/дефіциту вітаміну Д у дітей і з ревматичними хворобами [15, 56].

Вважається, що сезонність [69] та підлітковий вік [72] можуть сприяти розвитку недостатності 25(ОН) Д при ДСТ.

Водночас, деякі автори підкреслюють, що фенотип ДСТ тісно асоційований з недостатністю вітаміну Д, що не залежить від аліментарних, соціальних і ятрогенних чинників [77]. Низький його рівень при ДСТ, на їх думку, пов'язаний з певними ендогенними біохімічними і/або генетичними особливостями, що викликають формування ДСТ. У цих умовах звичайні екзогенні чинники недостатності вітаміну Д можуть посилювати її прояви [77].

Сироваткові рівні вітамін Д виявилися зниженими ($23,64 \pm 8,3$ нг/мл) відносно оптимального (>30 нг/мл) у пацієнтів з гіпермобільним синдромом і поширеність дефіциту вітаміну Д (менше 20 нг/мл) серед пацієнтів з ДСТ була достовірно вищою – 28,8 % [78, 79].

Доведено, що хронічний дефіцит макро- і мікроелементів збільшує ймовірність розвитку багатьох вторинних захворювань при ДСТ у дітей [37].

Так, асоціація низького рівню вітаміну Д з ймовірністю розвитку хвороб серцево-судинної системи (ССС) була досліджена як в експериментальних, так і у клінічних розробках [60-62].

Водночас, аналіз сучасних наукових джерел не виявив досліджень впливу вітаміну Д на формування функціональних порушень при ССС у дітей з ДСТ, що обґрунтовує доцільність подальших досліджень в цьому напрямку.

1.2 Ураження серцево-судинної системи у дітей з дисплазіями сполучної тканини

Всеосяжне поширення СТ в організмі визначає і поліорганність уражень при ДСТ: кістково-суглобові зміни, шкірні, м'язові, очні, ураження

ССС, бронхів, легень, патологія шлунково-кишкового тракту, нирок і органів малого тазу, зовнішні малі аномалії розвитку [80-84].

До особливостей клінічного перебігу ДСТ відноситься відсутність або слабка вираженість її фенотипових ознак при народженні та їх поступова поява впродовж життя. Оскільки початкові зміни гомеостазу при ДСТ посилюються чинниками зовнішнього середовища, за несприятливих умов (екологічна обстановка, харчування, часті інтеркурентні захворювання, стреси) кількість ознак ДСТ та їх виразність збільшуються [85]. Тому деякі автори [86] пропонують ввести термін «диспластичний марш», що означає хронологічну послідовність формування клінічної трансформації симптомів ДСТ залежно від віку дитини: в перший рік життя спостерігаються рахіто-подібні ознаки та гіпермобільність суглобів, у дошкільному віці розвивається міопія і плоскостопість, в підлітковий період на перший план виступають порушення постави та деформації грудної клітини, з'являються і перші клінічні прояви аномалій розвитку ССС [83, 87]. В період статевого дозрівання відмічаються і відмінності в частоті ознак ДСТ, обумовлені впливом статевих гормонів, саме тому прояви ДСТ у дівчат прогресують швидше [88].

Останніми роками на тлі збільшення числа захворювань, пов'язаних з патологією ССС, з'явилася необхідність у детальному дослідженні ролі факторів, що впливають на їх розвиток, формування клінічних проявів і ускладнень [77, 87, 89].

Помічено, що кількість скарг з боку ССС при огляді дітей з ДСТ суттєво вище (до 42 %), ніж у дітей без ДСТ, що пояснюється наявністю при ДСТ структурних аномалій її органів [90, 91].

Спектр первинних ССУ при ДСТ надзвичайно широкий, він представлений різноманітними аномаліями серця та судин, які часто не супроводжуються вираженими гемодинамічними порушеннями, що значно ускладнює їх діагностику [92].

Частиною системного ураження при ДСТ або ізольованим дефектом можуть бути розширення/розшарування різних відділів аорти або стовбура легеневої артерії, пролапси клапанів, аневризми міжпередсердної перетинки, відкрите овальне вікно, асиметрія аортального клапану, аномальні хорди і трабекули, звапнення мітрального кільця [93, 94].

До малих аномалій серця (МАС), які притаманні ДСТ, відносять аномалії хорд, стулок клапанів і папілярних м'язів, наявність додаткових або хибних хорд, їх атипове розташування [95].

Клінічні прояви МАС у дітей угруповуються у певні синдроми (аритмічний, клапанний, судинний), що зумовлює потенційний ризик розвитку станів, що загрожують життю [96-99]. Деякі з серцево-судинних аномалій при ДСТ можуть бути причиною раптової смерті дітей і підлітків [100, 101], хоча попередній стан здоров'я дитини суттєво не порушується [102].

Проявом клапанного синдрому при ДСТ є ізольовані або поєднані пролапси клапанів, їх міксоматозна дегенерація. Клапанні ураження при ДСТ реєструються у 40,9 % випадків. Найчастішим серед пролапсів клапанів серця, які спостерігаються при ДСТ, є пролапс мітрального клапану (ПМК). Частота ПМК у популяції складає 38-40 % [103]. Найчастіше ПМК виявляється у дітей віком 7-15 р., в осіб жіночої статі частіше, ніж у чоловіків [104]. Передня стулка при ПМК пролабує в 44 %, задня в 23 %, обидві в 23,5 % випадків [103].

Небезпечним станом при ПМК у дітей є порушення серцевого ритму та провідності у вигляді шлуночкової і передсердної екстрасистолії, пароксизмальної тахікардії, фібриляції передсердь, внутрішньопередсердної та атріовентрикулярної блокад, синдрому слабкості синусового вузла, які виникають дуже часто (79 % пацієнтів), а за наявності синдрому передчасного збудження шлуночків – до 92,3 % випадків [105]. Так, синдром

ранньої реполяризації шлуночків асоціюється з високим ризиком раптової смерті [106] і зустрічається при ДСТ у 89 % пацієнтів [4].

Аритмічний синдром при ДСТ є наслідком прогресуючої дилатації порожнин серця при клапанній регургітації або спостерігається самостійно. Проявляється аритмічний синдром порушеннями ритму і провідності серця, розвитком аритмій, обумовлених електричною і механічною дисоціацією міокарду внаслідок патології позаклітинного матриксу [107, 108]. В осіб з ДСТ, незалежно від наявності ПМК, порушення ритму і провідності (синусова бради- та тахікардія, дихальна аритмія, екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія, атріовентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса, переважно правої, укорочення інтервалу pQ, фібриляція передсердя) реєструються приблизно в 65 % випадків. Скарги на перебої у роботі серця і серцебиття пред'являють 42 % пацієнтів з ДСТ, з яких у 97 % інструментально підтверджується порушення ритму серця і провідності [109]. Як відомо, наявність ДСТ погіршує перебіг ішемічної хвороби серця у дорослих, при цьому відмічається збільшення розмірів лівого передсердя, кореня аорти, характерний частіший розвиток фіброзу кільця мітрального клапана, що сприяє аритмогенності і посиленню процесів ремоделювання серцевого м'язу [110, 111].

Останнім часом автори підкреслюють взаємозв'язок патології хребта при ДСТ з порушеннями серцевої діяльності [166, 168]. Так, у молодих осіб з синдромом гіпермобільності суглобів, порушеннями постави часто виявляються синусові тахікардії, брадикардії і аритмії [112].

Судинний синдром при ДСТ проявляється ураженням артерій і вен (розширення просвітів з формуванням мішотчатої аневризми, патологічна звитість, варикозне розширення вен, телеангіектазії, тощо) і виявляється тільки у дітей підліткового віку [114].

Крім аномалій розвитку судин у дітей з ДСТ можуть порушуватися їх функціональні властивості, що обумовлене як морфологічними змінами

структури судинної стінки, так і метаболічними порушеннями, притаманними ДСТ. Легке утворення синців (гематом) при незначних травмах при ДСТ також пояснюється підвищеною ламкістю судин [114-116]. За даними Пейп и Малфайт [114], ламкість судин середніх і великих артерій та вен може свідчити про молекулярний дефект колагену III типу і призводити до серйозних внутрішніх кровотеч при нормальних показниках системи гемостазу.

Ламкість судин при ДСТ обумовлена тим, що при зростанні жорсткості судинної стінки відбувається зменшення діастолічної віддачі аорти зі зниженням діастолічного артеріального тиску (АТ) [117-122]. Підвищення систолічного і пульсового АТ додатково сприяє пошкодженню артерій з формуванням гострих оклюзій або геморагій [122]. Проте, В.В.Кузнецовою було встановлено, що незважаючи на те, що у молодих осіб з ДСТ характерні високі еластичний і загальний периферичний судинні опори [123], їх систолічний АТ, діастолічний АТ і центральний пульсовий АТ були нижче, ніж у пацієнтів без ДСТ. На думку автора [123], підвищення еластичного опору артеріальної системи у пацієнтів з ДСТ компенсується різними механізмами: зниженням показників центральної гемодинаміки, переднавантаженням і серцевим викидом, що перешкоджає гіпертрофії міокарду і розвитку його діастолічної дисфункції.

Загалом в осіб з ДСТ більшість авторів відмічають зниження АТ, а також його значну добову варіабельність [124, 125]. Проте з віком при ДСТ іншими авторами відмічене переважання артеріальної гіпертензії (АГ) [90]. Приховану АГ виявляють у 30,0-36,4 % пацієнтів [126]. Також деякі дослідники висловлюють думку, що в осіб з ДСТ АГ частіше має симптоматичний характер [8]. Причиною її називають патологію нирок, яка притаманна ДСТ (нефроптоз, гіпоплазія, ротація, вроджені аномалії ниркових судин), а також порушення кровотоку по артеріях хребта внаслідок гіпоплазії чи порушення входження в канал шийних хребців, дисплазії

брахіоцефальних судин [89]. Проте тонкі молекулярні механізми розвитку судинних порушень при ДСТ ще продовжують вивчатися.

Вищеописаний дефіцит мікроелементів і вітамінів при ДСТ також сприяє прогресуванню функціональних порушень ССС. Доведено, що у дітей з аритміями частіше реєструється дефіцит калію, заліза, магнію, кальцію, селену, марганцю, вітамінів Д та групи В [127-129]. На розлади електричної активності серця і дисбаланс судинного тонузу найбільш значно впливає дефіцит кальцію [130, 131], так гіпокальціємія виявлена у дітей з міокардіодистрофією [132, 133], артеріальною гіпертензією, вроджених вадах серця, синдромі слабкості синусового вузла [132].

З іншого боку, у дітей з ДСТ існують численні інші механізми, які сприяють розвитку судинних порушень, аналіз яких потребує більш детального обговорення.

1.3. Механізми регуляції тонузу судин і порушення функції судин у дітей з дисплазією сполучної тканини

Як відомо, в організмі людини функціонують міогенні, нейрогенні і гуморальні механізми регуляції судинного тонузу.

Міогенні механізми регуляції судинного тонузу забезпечуються розтягінням судинної гладкої мускулатури, а також роботою іонних каналів, які регулюють постачання кальцію в гладку мускулатуру судин, та фосфорилляцією ланцюгів міозину [134].

До гуморальних механізмів відносяться гормони надниркових залоз, гіпофізу, юстагломерулярного апарату нирок. Найсильніший стимулюючий вплив на судинний тонуз мають гормони наднирників (адреналін та норадреналін) [135]. Інші гуморальні ендогенні чинники переважно сприяють релаксації гладеньких м'язів судин шляхом впливу на рецептори

гладком'язових клітин та судинний ендотелій. Крім того, існує локальна регуляція судинного тонуусу продуктами місцевої метаболічної активності через пуринергічні, α_2 -адренергічні, холінергічні та інші рецептори, агоністи яких (ацетилхолін, серотонін, тромбін, тощо) сприяють накопиченню в клітинах ендотелію кальцію та активують фосфоліпазу [136]. Місцеві фактори сприяють в більшості вазодилатації двома механізмами: синтез оксиду азоту (NO) і гальмування тромбоксан-синтетази з наступним синтезом простагліцину [137]. Авторегуляція кровотоку на тлі коливань артеріального тиску досягається механічною міогенною відповіддю через стретч- канали, функцією натрієво-хлоридних і калієвих каналів і активацією протеїнкінази C [138]. Найважливішу роль у регуляції тонуусу судин відіграє місцевий дисбаланс утворення вазодилітаторів і вазоконстрикторів [139]. Такі складні багаторівневі механізми регуляції призводять до численних чинників потенційного їх порушення та регуляції.

Нейрогенна регуляція судинного тонуусу відбувається завдяки функціонуванню вегетативної нервової системи на всіх рівнях (вегетативні центри головного мозку, спінальні, тощо). Важливішим є її вплив на просвіт судин. Вважається, що синдром вегето-судинної дисфункції (ВСД) є обов'язковим компонентом диспластичного процесу [140], для якого характерні лабільність гомеостазу, дизрегуляція діяльності серцево-судинної, дихальної та інших систем організму [141]. ВСД при ДСТ призводить до зниження функціональних резервів і адаптаційних можливостей зростаючого організму дитини до впливу чинників довкілля [142]. Вегетативні порушення є визначальними у формуванні вторинних захворювань ССС при ДСТ [143].

Крім вегетативних порушень структурні зміни компонентів СТ, що мають місце при ДСТ, безпосередньо призводять до порушення еластичних властивостей судин і функції ендотелію. Водночас, дослідження еластичних властивостей судин при ДСТ нечисленні і носять суперечливий характер. Зокрема, є дані про знижену жорсткість і підвищену еластичність аорти у

підлітків з ПМК [144-146]. У той же час, деякі автори доводять, що при ДСТ виявляється значиме підвищення жорсткості судин і збільшення ендотелійзалежних вазомоторних реакцій [87, 147].

При ДСТ особливу увагу приділяють вивченню механізмів регуляції стану судинної системи. Оскільки ендотеліальний релаксуючий механізм є одним з головних механізмів саморегуляції тонуусу артеріальних судин, що пристосовує їх просвіт до зміни лінійної швидкості, порушення вазорегуляції вважається одним з ранніх проявів ЕД [48, 148, 149]. ЕД розглядається сьогодні не тільки як маркер судинних порушень, виконуючи ключову функцію в регуляції тонуусу і росту судин, встановлено її центральна роль в ініціюванні, прогресуванні і клінічних проявах численних захворювань [150-152].

Ключова роль у виникненні ЕД відводиться оксидативному стресу – процесу накопичення у клітинах вільних радикалів, які несприятливо впливають на функцію та цілісність клітини [153]. ЕД сприяє потовщенню судинної стінки і, відповідно, підвищенню її опору. Крім того, ендотелій виробляє NO та вазоконстриктор ендотелін, співвідношення яких забезпечує оптимальний тонуус судин і адекватний судинний кровоток [154, 155].

Для оцінки виразності ЕД досліджують вміст в крові біологічно активних речовин або факторів, що пошкоджують ендотелій, рівень яких корелює з ЕД [156]. NO – це постійний ендотеліальний регулятор судинного тонуусу, що секретується в інтактному ендотелії, головний паракринний вазодилататор [157]. Вплив NO визначається його концентрацією: при зменшенні синтезу NO відбуваються спазм судин, активація агрегації тромбоцитів та їх адгезія на стінках судин, лімфоїдна інфільтрація інтими, що призводять до розвитку запалення; надмірне накопичення NO призводить до дилатації судин та за рахунок взаємодії з супероксиданіон-радикалом може утворювати пероксинітрит та викликати розвиток оксидативного стресу [158, 159]. Негативна дія NO в організмі проявляється при значному

зниженні або підвищенні його концентрації, що призводить до функціонального і структурного пошкодження органів [157].

Попередніми дослідженнями доведено, що при ДСТ частіше спостерігається ЕД, обумовлена підвищенням тону судин і порушенням ендотелій-залежної вазодилатації [160, 161].

Крім ендогенних чинників, на судинний тонус в організмі людини постійно впливають різноманітні несприятливі фактори зовнішнього середовища. При тривалому впливі пошкоджуючих чинників відбувається виснаження функції ендотелію, і відповіддю на звичайні стимули стають вазоконстрикція, проліферація елементів судинної стінки і тромбоутворення [162, 163]. Встановлено, що ендотелій, де синтезується і вивільняється низка біологічно активних речовин, є найбільш радіочутливим елементом судинної стінки [164-166].

Вплив несприятливих техногенних чинників негативно впливає на функціональний стан ССС [167-169], оскільки судинне русло є ключовою ланкою адаптаційного механізму організму людини [7].

Серед чинників, що впливають на судинний тонус, важливе місце належить іонізуючому випромінненню, оскільки ендотеліальні клітини є найбільш радіочутливими [170]. В експерименті отримані докази, що свідчать про глибокі функціональні порушення скоротливого апарату судин і значне збільшення ризику розвитку вазоспастичних реакцій під впливом тривалої дії низьких доз γ -випромінювання [171, 172] та зміни функціонального стану ССС [173], причому, після гострого опромінення скорочувальні реакції міоцитів судин послаблювались, а після пролонгованого γ посилювались [174]. Попередніми дослідниками встановлене, що іонізуюче випромінювання у малих дозах, не викликаючи істотних порушень системної гемодинаміки, модифікує нейрогормональні механізми регуляції серця і судин зі зниженням пристосувальних

можливостей системи кровообігу до впливу інших пошкоджуючих чинників [174-176].

Також попередніми дослідниками відмічені порушення гемостазу (активація фібринолізу), ініціатором яких є дисфункція і пошкодження ендотелію з розвитком гіперкоагуляції [136]. В останні роки дослідники дотримуються думки про засадничу роль судинних розладів у формуванні наслідків радіаційного впливу [175, 176]. Експериментально встановлено, що вплив малих доз інкорпорованих радіонуклідів на судини мікроциркуляторного русла міокарда призводить до виражено ультраструктурних порушень ендотеліального бар'єру (від переважаючих вогнищевих до дифузних, здатних призвести до загибелі ендотеліоцитів) [177].

Доведено, що у віддалений період Чорнобильської катастрофи у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій визначається низка ознак ЕД, що сприяє розвитку функціональних розладів багатьох органів і систем з подальшою трансформацією у патологічні процеси [178]. У 64,87 % таких випадків поряд з ЕД відмічаються і прояви вегетативної дисфункції [179].

Таким чином, у дітей з ДСТ у формування клінічного симптомокомплексу значний вклад вносять судинні порушення, їх своєчасне виявлення є вкрай важливим при веденні таких пацієнтів. Вплив малих доз інкорпорованих радіонуклідів постає додатковим чинником, що значною збільшує ризик як розвитку симптомокомплексу ДСТ, так і серцево-судинних захворювань. При цьому, ендотеліальна та вегетативні дисфункції є спільними патогенетичним механізмами, сприяючими розвитку патології ССС, тому способам їх діагностики і корекції сьогодні приділяється особлива увага дослідників. Однак, ЕД при ДСТ у дітей раніш не вивчалася. Залишаються недостатньо вивченими і можливості їх ранньої інструментальної діагностики.

1.4 Функціональні методи діагностики серцево-судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини

Найбільш поширеним серед методів дослідження, які використовуються для виявлення морфологічних порушень при ДСТ є ультразвукове дослідження (УЗД) серця. Метод широко застосовується у клінічній практиці завдяки його неінвазивності, відносно простій процедурі обстеження та наявності апаратури в більшості медичних закладів. Саме за його допомогою у 65,0 % дітей з ДСТ своєчасно виявляються аномалії розвитку хордального апарату або клапанів серця [180].

У більшості робіт аномально розташовані хорди розглядаються як фактор ризику виникнення порушень ритму серця та провідності [181, 182].

Недоліком методу УЗД при обстеженні дітей з ДСТ є його спрямованість на з'ясування наявності морфологічних змін, що в значно меншому ступеню дозволяє виявити незначні перші функціональні порушення.

Для виявлення аритмічного синдрому використовують електрокардіографічне дослідження серця (ЕКГ) та Холтерівське моніторування ЕКГ. Воно дозволяє виявити порушення ритму і провідності, гіпертрофії серцевого м'язу, ознаки його ішемії і з певною точністю дозволяє уточнити локалізацію вогнищевих змін міокарда, їх розповсюдженість та ступінь. Стандартна 12-канальна ЕКГ є найбільш доступним та простим методом виявлення електрофізіологічних порушень при ДСТ. За даними попередніх дослідників, загалом у дітей з клінічними ознаками ДСТ порушення ритму серця зустрічаються при оцінці стандартної ЕКГ у 77-95 % випадків [107].

Найбільш характерними для пацієнтів з ДСТ є міграція водія ритму, екстрасистолія, синдром ранньої реполяризації шлуночків, інверсія сегменту

ST і зубця T і неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса, число реєстрації яких зростає пропорційно кількості інших проявів ДСТ [183].

Проте, більш показним у дітей з ДСТ є проведення Холтерівського моніторування ЕКГ, яке є методом реєстрації ЕКГ протягом 1-7 діб в умовах щоденної активності пацієнта. Результати Холтерівського моніторування ЕКГ у дітей з ДСТ свідчать про більш значну частоту і поліморфізм порушень серцевого ритму та провідності [184]. Серед аритмій більшість обумовлена порушеннями функції автоматизму та збудливості м'язу серця. Серед номотопних аритмій переважають синусова тахікардія й синусова аритмія. Частка синусової тахікардії при ДСТ варіює у діапазоні від 0,14 до 68,33 % [185, 186]. У структурі гетеротопних аритмій при ДСТ наявні екстрасистолія, втричі частіше суправентрикулярна, синдром Wolff-Parkinson-White [187] та епізоди ектопічного передсердного ритму [180].

Результати Холтерівського моніторування ЕКГ, за даними попередніх дослідників, демонстрували пряму залежність частоти виникнення аритмій від кількості зовнішніх маркерів ДСТ [188-192]. Таким чином, Холтерівське моніторування ЕКГ дозволяє виявити аритмії та інші функціональні показники активності серця, проте не може характеризувати зміни судинного тону, оцінити порушення еластичних властивостей судин, тощо.

Вищезазначені методи дослідження не віддзеркалюють функції судин при ДСТ. Для виявлення порушень судинного тону зазвичай використовують фотоплетизмографічний метод, метод оптичного вимірювання артеріального тиску та методи, засновані на ефекті Допплера, а також реовазографію.

В основі фотоплетизмографічного методу лежить дослідження тону судин в тканинах людини шляхом вимірювання параметрів пульсової хвилі – її амплітуди і швидкості поширення [193, 194]. Як відомо, пульсовою хвилею називають явище періодичних коливань діаметру артеріальних судин, що

виникає внаслідок підвищення тиску в аорті у момент вигнання крові з лівого шлуночку серця. Стрибок тиску, що виник в аорті, передається послідовно, хвилеподібно по артеріальному руслу до капілярів, збільшуючи їх діаметр. При цьому, в процесі руху пульсової хвилі впродовж судинного русла, її величина поступово згасає [195]. Метод фотоплетизмографії дозволяє виявити патологічні зміни ритму серця та еластичності судин, вивчити кровообіг в судинах різного калібру та оцінити відповідь на введення ліків, але неспроможний виявити структурні зміни міокарду та клапанного апарату серця. Перевага даного методу в порівнянні зі стандартною 12-канальною ЕКГ полягає в тому, що не використовуються електроди і високовартісні підсилювачі. Завдяки проведенню плетизмографії у дітей з ДСТ були виявлені підвищення показників жорсткості артерій і збільшення опосередкованих ендотелієм вазомоторних реакцій як при оцінці базальних значень, так і при нітрогліцериновій пробі [87].

Метод оптичного вимірювання артеріального тиску має очевидні переваги, оскільки дозволяє здійснювати його безперервний моніторинг. Крім того, безперервна візуалізація пульсової хвилі дозволяє отримати додаткові дані вмісту оксигемоглобіну в частині крові, яка перевищує середній рівень кровонаповнення органу і спрощено визначати функціональну сатурацію оксигемоглобіну в артеріальній крові [193].

Методи, засновані на ефекті Допплера, також застосовуються для дослідження процесів мікроциркуляції. Принцип ефекту Допплера полягає у виникаючих змінах частоти відображеного сигналу від рухомого об'єкту [196]. Метод дозволяє діагностувати аномалії магістральних судин за ділянками артерії з підвищеною лінійною швидкістю кровотоку, зниженням лінійної швидкості кровотоку з виявленням асиметрії, виявленням по ходу судини двонаправленого кровотоку зі зміною швидкісних характеристик [197-200]. В. Г. Арсентьевим та співавт. при проведенні

ультразвукової доплерографії магістральних судин голови у 70,2 % дітей з симптомокомплексом ДСТ виявили асиметрію кровотоку та вигин хребтової артерії у 20,2 %, які обумовлювали високу частоту цефалгій [201].

Для уточнення характеру ураження судини вважається необхідним проведення кольорового дуплексного сканування (КДС) [198]. Методом КДС патологічна звитість виявлена у 52,83 % дітей з ДСТ, у більшості випадків – S-подібна і більш достовірна, ніж при проведенні стандартної УЗД [197]. Окрім візуалізації звитості КДС дозволяє виявити локальні і регіональні порушення гемодинаміки (турбуленцію кровотоку, внутрішньосудинний градієнт швидкості кровотоку по осі, зміни швидкісних характеристик кровотоку в інтракраніальних артеріях).

Найбільш розповсюдженим методом, що використовується для оцінки судинного тону, є реовазографія (РВГ), яка заснована на реєстрації коливань опору тканини змінному струмі високої частоти, основну роль в коливанні якого відіграє пульсове кровонаповнення [202]. РВГ дозволяє оцінити артеріальне кровонаповнення, тону артеріальних судин, венозний відток, стан колатерального кровообігу, проте, він не доцільний при вивченні патології вен [203].

За допомогою реоенцефалографії (РЕГ) була проведена оцінка стану венозної системи в осіб молодого віку з ДСТ [203]. Виявилось, що у пацієнтів мали місце симптоми венозної дисгемії у вигляді збільшення амплітуди і форми венозної кривої на РЕГ, що, на думку автора, було пов'язано зі зниженням еластичності венозних стінок. Генералізована «слабкість» вен вважається характерним фенотиповим проявом ДСТ [203].

У інших дослідженнях у дітей з цефалгічним синдромом на тлі диспластичної нестабільності шийного відділу хребта проводився порівняльний аналіз характеру кровотоку на фоновій РЕГ і на РЕГ при нахилі голови вперед і назад, яке дозволило відмітити зниження кровонаповнення у басейні хребтової артерії при нахилі голови [204-206]. А. А. Семенкін та

співавт. [87] вивчали вазомоторну функцію ендотелію при ДСТ за допомогою методу контурного аналізу периферичної пульсової хвилі і виявили її різке зниження.

У наш час в медичному арсеналі існують різноманітні методи і апаратура, за допомогою яких проводяться дослідження стану кровообігу [207]. Водночас, незважаючи на значний технічний прогрес у розвитку медичної діагностичної техніки, актуальним залишається пошук найбільш валідних методик дослідження мікроциркуляторного русла [208].

Таким чином, аналіз літературних джерел дозволяє стверджувати, що вивчення ендотеліальної функції при ДСТ у дітей інструментальними методами не проводилось, вплив супутніх чинників на її розвиток не вивчався. Подальше поглиблене дослідження стану судин у дітей з ДСТ дозволить удосконалити систему їх профілактики і попередити важкі ускладнення.

1.5. Шляхи корекції судинного тонуусу у дітей з дисплазією сполучної тканини

Оскільки етіологічне лікування ДСТ відсутнє, основними напрямками курації дітей з ДСТ залишаються підбір рухової активності, відновлювальне лікування (лікувальна фізкультура, масаж, фізіотерапія, психотерапія), дієтотерапія, метаболічна медикаментозна терапія та лікування виявлених синдромів [209]. Пізнє виявлення клінічних проявів ДСТ зазвичай призводить до того, що лише 23,4 % з дітей отримують її метаболічну корекцію [210].

Медикаментозна метаболічна терапія має замісний характер і проводиться з метою стимуляції колагеноутворення (аскорбінова кислота, вітаміни групи В, препарати міді, цинку, магнію, кальцію, антигіпоксанти) та

корекція порушення синтезу і катаболізму глікозаміногліканів (препарати, що регулюють обмін речовин у хрящовій тканині). Як відомо, при ДСТ білковий синтез сполучної тканини сповільнюється, активність матричних металопротеїназ збільшується і позаклітинний матрикс прогресивно деградує, так як структурна підтримка тканини руйнується швидше, аніж синтезується, що порушує стабільність судинного тону, зменшуючи його фізіологічну варіабельність, особливо, при фізичних навантаженнях або стресі і потребує додаткової корекції [30].

Наступним різновидом метаболічної терапії являється стабілізація мінерального обміну (вітамін D₂ і його активні форми, препарати кальцію), призначення яких при ДСТ дозволяють нормалізувати центральні та периферичні вазопресорні реакції, тканинну перфузію, знизити прекапілярний супротив та підвищити ендотелій-залежну вазодилатацію [211].

Також важливим напрямом корекції судинних порушень при ДСТ є нормалізація рівня вільних амінокислот крові (метіонін, глутамінова кислота, гліцин), яка, за даними попередніх дослідників, дозволяє знизити частоту патологічних гемодинамічних порушень на рівні мікросудинного русла [212-215].

Наступним напрямом метаболічної терапії є поліпшення біоенергетичного стану організму (мельдоній, лецитин та ін.), призначення яких дає можливість перевести клітинний енергообмін на рівень, що відповідає потребам тканинного метаболізму судин, попереджує зниження резервних можливостей кровотоку та порушення нейрогенної регуляції судинного тону [212]. Так, ряд авторів пацієнтам з ДСТ пропонували призначати мельдоній, механізм дії якого спрямований на оптимізацію вироблення і споживання кисню, запобігання пошкодженню клітинних мембран, відновлення внутрішньоклітинного транспорту АТФ, здатний стимулювати активність ендотеліальної NO-синтетази [216-219].

З метою визначення впливу комплексів терапії (патогенетичної і кардіометаболічної) на процеси ремоделювання серця і центральної гемодинаміки Л.Ф.Богмат та співавт. [220] були обстежені діти з ДСТ з початковими стадіями хронічної серцевої недостатності, які отримували патогенетичну терапію інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту і/або β -блокатором, тіотриазоліном, триметазидином, L-карнітином або мілдронатом, що сприяло поліпшенню морфофункціональних показників серця. Інші автори рекомендують при реабілітації дітей з ДСТ з гіпокінетичним типом кровообігу додаткове призначення венотонічних засобів [210]. Доведено зменшення вегетативної дизрегуляції та інших клінічних проявів ДСТ (нормалізація частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, зниження епізодів порушення ритму, ступеню пролапсу клапанів, виявлення мітральної регургітації, тощо) при призначенні магнію оротату [221, 222]. У пацієнтів з ДСТ та гіперсимпатикотонією відмічена ефективність призначення β -адреноблокаторів [223].

Деякі автори [224], пропонують у дітей з кардіальними проявами ВСД при ДСТ складні схеми лікування з використанням сорбентів, мікроелементів і вітамінів. Окремими дослідниками виявлений сприятливий вплив призначення вітаміну Д при АГ та ЕД у тварин [225].

Покращенню гемодинаміки, передачі нервових імпульсів у відновлюваному лікуванні пацієнтів з ДСТ сприяє і лікувальний масаж [183].

У лікуванні ДСТ й досі широко використовують фізіотерапевтичні методи, що безпосередньо впливають на метаболізм СТ: магніто-, лазеротерапію, іонофорез з лікарськими препаратами, бальнеологічні та ін. [226, 227]. Пацієнтам з СВД за симпатотонічним типом, що частіше присутній при ДСТ, рекомендують дарсонвалізацію голови і комірної зони, електрофорез на комірну зону броміду натрію [95, 227]. При СВД за ваготонічним типом застосовують кофеїн-бензоат натрію, ефедрин гідрохлорид. Для нормалізації судинного тону також рекомендують водні

процедури: загальні вуглекислі, хвойні, хлористоводневі, сірчановодневі ванни. У домашніх умовах доступні обливання, обтирання, контрастний душ, соляно-хвойні і пінисті ванни [95, 227]. Водночас, більшість методів фізіотерапії у реабілітації дітей з ДСТ не мають доказової бази.

Узагальнюючи вищезазначене, необхідно відмітити, що ДСТ є тлом формування асоційованих хронічних захворювань, які характеризуються різноманіттям клінічних проявів [2] від доброякісних субклінічних локальних форм до поліорганної і полісистемної патології. Прогредієнтний характер захворювань у дітей зумовлює продовження розробки нових методів ранньої діагностики та прогнозування перебігу ДСТ. Найбільш важливими з цієї точки зору є ураження ССС, оскільки саме вони можуть бути потенційно загрозливими для життя.

Незважаючи на існування достатнього арсеналу засобів для ведення пацієнтів з ДСТ і корекції диспластикозалежних змін, корекція кальцій-фосфорного обміну в якості методу нормалізації функції судин при ДСТ ще не вивчалась, що потребує подальших поглиблених досліджень.

РОЗДІЛ 2

НАУКОВИЙ НАПРЯМОК, ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

План обстеження та дослідження був розроблений згідно з метою та завданнями із використанням системного всебічного підходу та комплексу обстежень, проведених з урахуванням основних положень сучасної наукової практики і Гельсінської декларації з біоетики.

Дизайн дослідження передбачав на I етапі (рис. 2.1) проведення аналізу амбулаторних карток та виписок з історії хвороби дітей, які спостерігались у дитячій консультативній поліклініці ДУ «Національного наукового центру радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» («ННЦРМ НАМНУ»). Діти оглядались педіатром, стоматологом, генетиком, кардіоревматологом, ортопедом, оториноларингологом, окулістом, дерматологом, неврологом, психіатром, гастроентерологом, ендокринологом та іншими спеціалістами за показаннями, всі діти мешкали в зонах підвищеного радіаційного нагляду (зона 3 та 4, середнє опромінення $0,35 \pm 0,11$ мЗВ та $0,54 \pm 0,10$ мЗВ відповідно). Ознаки ДСТ верифіковані за критеріями Картера и Вілкінсона в модифікації Бейтона [228] і кількісно оцінені за бальною системою Т.Мілковської-Дімітрової і А. Каркашева з доповненням Т.І.Кадуріною наведені [229] в табл. 2.1

Таблиця 2.1.

Бальна оцінка ступеню тяжкості дисплазії сполучної тканини

Ознаки	Бали	Ознаки	Бали
Епікант	2	Пласка грудна клітка	2
Гіпертелоризм очей	1	Воронкоподібна деформація грудної клітки	2
Патологія зору	4	Легке вдавнення грудної клітки	2
Блакитні склери	1	Кіфоз	4

Продовження табл.2.1

1	2	3	4
Сідлоподібний ніс	2	Астенічна тілобудова	1
Вуха, що не щільно прилягають до голови	2	Клінодактилія мізинців	1
Прирощені мочки	1	Легке виникнення гематом	3
Асиметрія носової перетинки	2	Кили	3
Високе піднебіння	3	Слабкість м'язів живота	3
Блідість шкіри	2	Поперечна смугастість стоп	3
Підвищена розтяжимість шкіри	3	Плоскостопість	3
«Замшева» шкіра	2	«Натоптиши»	2
Ніжна шкіра	2	Неповна синдактилія 1 и 2 пальців стопи	2
Виражений венозний малюнок шкіри	3	Сандалевидна щілина	2
Зморшкуватість шкіри	2	Hallux valgus	3
Пігментні плями	1	Пола стопа	3
Виражена гіпермобільність суглобів	4	Наявність рубчиків на шкіри	2
Килеподібна грудна клітка	5	Розширення капілярів шкіри, обличчя, спини	2
Широке перенісся	1	Сколіоз	4

Згідно даних критеріїв, ДСТ діагностувалась за умов наявності головних ознак (до яких відносяться гіпермобільний синдром, підвищена еластичність або стонченість шкіри, деформація грудної клітини та хребта, патологія органа зору, зокрема астигматизм та міопія, плоскостопість, судинні аномалії, виражена венозна сітка на шкірі) та другорядних ознак.

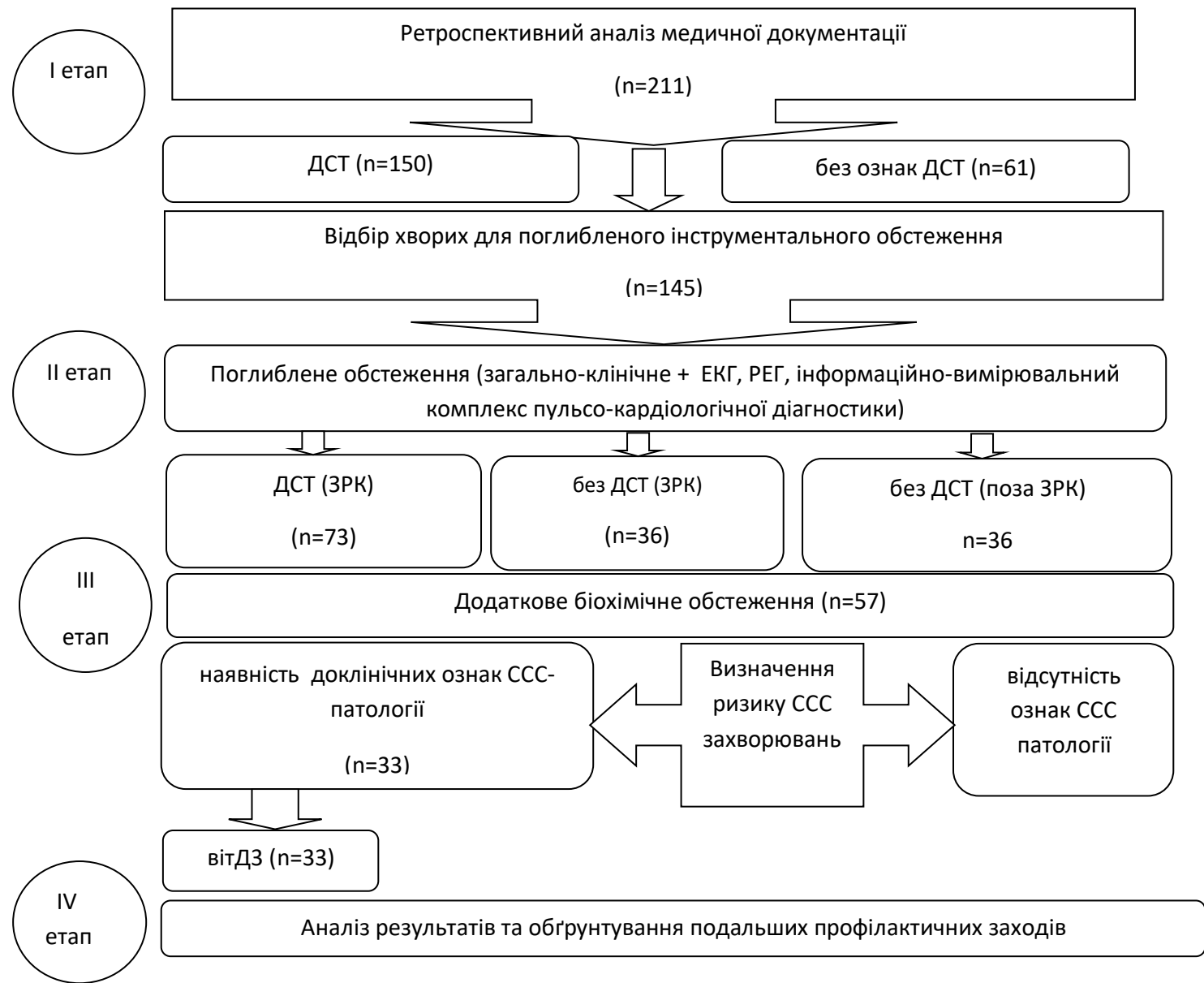


Рис. 2.1 Концептуальний дизайн дослідження (СС-серцево-судинний; ЗРК – зона радіаційного контролю).

До вторинних ознак відносили аномалії вушних мушль, зубів, кили та інші мікроаномалії розвитку. Діти з диференційованими формами ДСТ в дослідження не включались. Вивчення анамнезу проведене шляхом аналізу медичної документації та анкетування батьків.

Оцінка стану здоров'я у дітей з ДСТ проводилась згідно розробленій картці спостереження дитини з ДСТ (додаток 1) з використанням загальноприйнятих антропометричних, загальноклінічних, статистичних методів. Жодна дитина під час обстеження не отримувала кардіотропних препаратів.

Як видно з рис. 2.1, загалом під час виконання роботи проведений ретроспективний аналіз даних комплексного обстеження 211 дітей із зон підвищеного радіаційного контролю на базі дитячого ендокринологічного відділення клініки ННЦРМ НАМНУ протягом 2010-2016 рр. Вони були розподілені по підгрупах в залежності від наявності фенотипових ознак ДСТ (150 дітей з- та 61 дитина без клінічних ознак ДСТ). Для більш детального обстеження проведена оцінка даних анамнезу, клінічних та лабораторних даних з історій хвороб та даних анкетування частки батьків з деяких питань, не відображених в медичній документації стандартного зразку.

Згідно концепції дослідження, його II етап включав аналіз даних поглибленої оцінки даних анамнезу (за детальним анкетуванням скарг дітей з боку ССС, шкіри, зубів, волосся, нігтів, тощо), проведеного клінічного, лабораторного і інструментального обстеження 145 дітей віком 6-17 років (73 дітей з ознаками ДСТ, 36 дітей без ДСТ, 36 здорових дітей без клінічних ознак ДСТ відповідного віку та статі поза радіаційно-контрольованими територіями).

Були відібрані діти з ДСТ, що потребували детального обстеження та подальшого спостереження через більший ризик реалізації захворювань ССС, в яких проведене обстеження, яке передбачало виключення факторів, які мають потенційний негативний вплив на ССС.

В них попередньо були проаналізовані дані комплексного загально-клінічного обстеження: функціональне дослідження опорно-рухового апарату, дослідження показників загального аналізу крові, розширеного гормонального обстеження (вміст тиреотропного гормону (ТТГ), соматотропного гормону (СТГ), пролактину, тестостерону, естрогену в крові), визначення біохімічних показників сироватки крові (загальний білок, загальний білірубін, рівень глюкози, АЛТ, АСТ, холестерин, тригліцериди, β -ліпопротеїди, лужна фосфатаза), виявлення антитіл до інфекційних збудників (токсоплазмозу, цитомегаловірусу, Епштейн-Барр вірусу), загального аналізу сечі, тощо.

Також обстеженим дітям проводили інструментальні обстеження за показами: ЕКГ, РЕГ, РВГ нижніх та верхніх кінцівок, доплерографію судин верхніх кінцівок, УЗД органів черевної порожнини та позачеревного простору, УЗД щитоподібної залози, УЗД серця, бактеріальне дослідження мазків зіву та носоглотки, копрологічне дослідження та ін.

У 145 дітей було проведено додаткове інструментальне обстеження за допомогою інформаційно-вимірювального комплексу пульсо-кардіологічної діагностики (ІВК ПКД), а саме програмно-апаратного комплексу (ПАК) «Кардіо-пульс», який розроблений групою провідних спеціалістів Інституту кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України [230]. ІВК ПКД «Кардіо-пульс» при оцінці стану серця не потребує спеціального додаткового обладнання, для його використання достатньо придбати ліцензійне запатентоване програмне забезпечення, що встановлюється на будь-який персональний комп'ютер. Реєстрація сигналів проводиться так само, як при реєстрації 12-канальної ЕКГ, методика повністю безпечна для обстежуваної дитини, легка у використанні для лікаря.

Принцип оцінки сфігмограми за ПАК «Кардіо-пульс» заснований на фотометрії, він дозволяє кількісно оцінити окремі компоненти пульсової кривої, об'єднує можливості 4-точкової пульсової діагностики й оцінювання 12-канальної ЕКГ 4-го покоління, візуалізує пульсові процеси в режимі оп-

line, визначає ригідність судин та дає змогу уточнити ступінь ендотеліальної дисфункції [231].

Вимірювання проводили неінвазивно, за допомогою електродів та зондуючого пучка світла монохроматичних джерел у червоній/інфрачервоній ділянках спектра й оптоелектричного первинного перетворювача у відбитому світлі, розміщених з одного боку. Реєстрацію сигналів проводили шляхом встановлення датчиків на кінцевих фалангах пальців, тому що найменші порушення мікроциркуляції відбуваються в периферійних ділянках тіла людини і тут відсутні великі судини [232].

Оскільки ІВК ПКД дозволяє виконувати дослідження протягом тривалого часу, з'являється можливість визначити вплив нервової та гуморальної регуляції на скорочувальну активність судин та серця та отримати одномоментну візуалізацію на моніторі (рис. 2.2).



Рисунок 2.2. Загальний вигляд ІВК ПКД

Після завершення вимірювання за допомогою ПАК «Кардіо-пульс» отримуються результати автоматичного аналізу кардіокомплексів і циклів пульсової хвилі, автоматично програмою проводиться подальше їх усереднення, визначення часових та амплітудних параметрів усередненого циклу з графічним відображенням отриманих результатів (рис. 2.3).

Отриману під час обстеження інформацію поділяли на такі інформаційні частини: аналіз варіабельності ритму серця; аналіз амплітудно-часових показників ЕКГ; аналіз порушень ритму серця; аналіз психоемоційного стану за даними варіабельності ритму серця (BPC); оцінювання ендотеліальної дисфункції методом оклюзійної плетизмографії. Зеленим кольором виділялись показники в межах референтних значень, жовтим – на межі відхилення, червоний колір вказував на значну зміну показників від вікової норми.

Окрім загальноприйнятих показників (тривалість зубців, сегментів, інтервалів, комплексів, амплітуди) досліджували ряд додаткових параметрів ЕКГ: стандартне відхилення (міра загальної варіабельності серцевого ритму), рівень загального адаптаційного потенціалу вегетативної регуляції (SDNN); швидкість коливання частоти серцевих скорочень (міра симпатичної активності) (LF); абсолютна спектральна потужність регуляції (RMSSD); ентропія; абсолютна спектральна потужність в ділянці низьких частот у ділянці високочастотних хвиль, що являє собою міру активності ядер блукаючого нерва (парасимпатична активність) (HF); співвідношення симпатичної та парасимпатичної регуляції (LF/HF); узагальнені ознаки серцевої недостатності (CH) за даними всіх зубців у I відведенні; симетрію зубця T. Показники пульсової хвилі мають індекси 1 та 2 (права й ліва рука відповідно): амплітуда пульсової хвилі (АПХ), амплітуда дикротичної хвилі (АДХ), висота інцізури (ВІ) пульсової хвилі, індекс дикротичної хвилі (ІДХ), тривалість анакротичної фази (ТАФ) пульсової хвилі, тривалість дикротичної фази (ТДФ) пульсової хвилі, тривалість фази вигнання (ТФВ), індекс висхідної хвилі (ІВХ), час наповнення (ЧН), тривалість систолічної (ТС) фази серцевого циклу, тривалість діастолічної (ТД) фази серцевого циклу, час відображення пульсової хвилі (ЧВХ) тощо.

Після визначення усереднених значень стандартних інтервалів ЕКГ, ПАК «Кардіопульс» додатково автоматично розраховані інтегральні

показники: $K1 ((PQ+QTc)/RR)$, $K2 ((QTc+0.5QR)/(PQ+QTc))$, індекс Макруза, психоемоційний індекс (співвідношення потужності спектра ряду R–R інтервалів у різних діапазонах з урахуванням когерентності серцевого ритму) [233, 234].

Обстеження дітей за допомогою ПАК «Кардіо-пульс» проведене здобувачем наукового ступеня власноруч. Отримані результати порівнювали з оцінкою стандартної 12-канальної ЕКГ та з показниками у здорових дітей без клінічних ознак ДСТ, які мешкають поза зоною радіаційного контролю.

Особливості дизайну III етапу дослідження передбачали також проведення додаткового біохімічного обстеження. Обрані біохімічні показники маловивчені серед даної групи дітей, але вони є значущі для потенційної реалізації патології ССС (визначення L-аргініну сироватки крові, сумарної кількості нітритів та нітратів крові, визначення рівня 25(OH) вітаміну Д в крові) у 57 дітей, серед яких було 33 дітей з ознаками ДСТ, 24 дітей без клінічних ознак ДСТ. Визначення вільного L-аргініну сироватки крові проводилось у лабораторії клінічної фармакології, ендокринології та біохімії ДУ «ІПАГ імені О.М.Лук'янової НАМНУ» спектрофотометричним методом за Сакагучі [235].

В основу даного метода покладено механізм утворення в присутності окислювача кольорового комплексу аргініну з α -нафтолом. Спектрофотометрія досліджуваної проби порівнюють з контрольною у кюветі товщиною 1 см при довжині хвилі $\lambda = 500$ нм на спектрофотометрі СФ-26 (діапазон вимірювань 30-400 мкмоль/л $\delta \pm 15$ %); похибка вимірювання $V = \pm 5$ %; номінальні значення показника: 250 – 290 мкмоль/л). Кількість вільного L-аргініну розраховували, використовуючи калібрувальний графік. Одержану величину оптичної щільності дослідної сироватки визначали на вертикальній вісі графіка, а відповідну величину кількості – на горизонтальній вісі.

Для отримання вірогідних результатів вимірювання пацієнти утримувались від фізичних навантажень, за 2-3 доби відмінялись лікарські

засоби, з раціону харчування за 2 доби виключались продукти, збагачені білками (м'ясо, яйця, сир, молочні продукти, пшоно, гречка, бобові, риба), забір крові проводився вранці в стані спокою натще після 12-ти-годинного голодування, до проведення фізіотерапевтичних процедур та інструментальних обстежень (рентгенологічного, магнітно-резонансного, УЗД), перед забором крові забезпечували пацієнту 15-хвилинний відпочинок.

Для оцінки стану біорегуляторної системи L-аргінін-NO величини показника L-аргініну інтерпретували разом з показниками сумарної кількості нітритів та нітратів [5, 6].

Визначення рівня метаболітів NO– сумарної кількості нітритів та нітратів ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) у сироватці крові проводилося у реакції відновлення нітрат-іон (NO_3^-) в нітрит-іон (NO_2^-) з попередньою депротейнізацією та подальшою реакцією з реактивом Грісса. Ця реакція заснована на діазатуванні сульфанілової кислоти у присутності нітритів та з подальшим її взаємозв'язком з α -нафтіламіном. Спектрофотометрія досліджуваної проби в порівнянні з контрольною проводили у кюветі товщиною 1 см при довжині хвилі $\lambda=540$ нм на спектрофотометрі СФ-26 (діапазон вимірювань показника 10-60 мкмоль/л $\delta \pm 15\%$; допустиме відхилення показника: $V = \pm 5\%$; номінальні значення показника 26–36 мкмоль/л). Сумарну кількість нітритів та нітратів також розраховували, використовуючи калібрувальний графік [6, 7].

Для кількісного визначення загального 25(OH) вітаміну Д в сироватці крові використовували імунотест «Elecsys Vitamin D total» (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Німеччина). В його основі полягає метод електрохемілюмінесценції та конкуренція між формами вітаміну Д: Д₃ 1,25(OH) і вітамін Д₂ 25(OH). При першій інкубації зразка (27 хв.) з реагентом 25(OH) вивільняється з вітамін Д-зв'язуючим білком, під час другої (з білком, міченим рутенієм) - формується комплекс вітаміну Д та рутенільованного вітамін-Д-зв'язуючого білку; під час третьої - після додавання мікрочасток, покритих стрептовідином, прикладена до електроду напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється

фотопомножувачем. Результати визначаються за допомогою двохточкової калібрувальної кривої та референтної калібрувальної кривої [236]. Аналізатор автоматично розраховує концентрацію вітаміну Д в кожній пробі у нг/мл або нмоль/л (діапазон 3.0-70.0 нг/мл) [8, 30].

Протягом III етапу дослідження на підставі створеного загального реєстру клінічних і лабораторних даних проведений багатofакторний кореляційний аналіз особливостей вищезазначених лабораторних та інструментальних показників у дітей з- та без ДСТ. В результаті аналізу виділена група дітей з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних та вегетативних порушень.

IV етап дослідження передбачав призначення профілактичного курсу препарату вітаміну Д 33-м дітям з наявністю субклінічних серцево-судинних порушень у дозі 2000 МО на добу курсом 3 місяці, після чого проводилось повторне анкетування, біохімічне дослідження та інструментальне обстеження. Всі діти з ДСТ отримували загальноприйняті курси метаболічної корекції (аскорбінова кислота, вітаміни групи В, амінокислоти, тощо), в дослідження не включались діти з наявністю уражень ССС, попереднім призначенням препаратів кальцію та препаратів, що мають кардіотрофічні властивості. В результаті аналізу отриманих результатів були обґрунтовані покази для призначення профілактичних заходів для запобігання розвитку ССС-патології у дітей з ДСТ.

Усі отримані цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel з використанням методів кореляційного, рангового кореляційного аналізу. Статистичний аналіз проводили з використанням ліцензійного статистичного пакету Stata 12. Описова статистика базувалась на застосуванні методів варіаційної статистики з розрахунком частотних розподілів для якісних показників (у %) та середніх величин з визначенням їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення та середня похибка) для кількісних параметрів. Оцінка суттєвості різниці між досліджуваними групами за частотними характеристиками

якісних параметрів проводили за критерієм Ксі-квадрат (χ^2) та точним критерієм Фішера у випадку малого числа спостережень в підгрупах. Порівняння середніх величин проводили з використанням параметричних (T-test) та непараметричних критеріїв (критерій Манна-Уїтні для порівняння між групами). Обґрунтуванням вибору непараметричних методів статистичного аналізу стало визначення відповідності первинних даних параметрам нормального розподілу (критерій Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка).

Для аналізу характеру взаємозв'язку між досліджуваними параметрами проводили кореляційно-регресійний аналіз з використанням коефіцієнтів кореляції Спірмена та Пірсона. Вибір критерія базувався на характеристиці типу даних та оцінці нормальності розподілу.

Вивчення прогностичної оцінки окремих клінічних та анамнестичних характеристик для визначення ризику розвитку змін з боку ССС у дітей базувалось на визначенні факторів ризику з розрахунком відносного ризику (оцінки відношення шансів - OR та 95% довірчих інтервалів). Отримані результати стали основою для прогностичної оцінки комбінації факторів ризику. Статистична значимість (суттєвість) різниці при порівняльному аналізі оцінювали при граничному рівні похибки не вище 5% ($p < 0,05$) [237].

Публікації:

1.Ошлянская ЕА, Чайковский ИА, Гиндич ЮЮ. Использование инновационных методов оценки ЭКГ для диагностики поражения миокарда у детей с ревматическими болезнями. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2016;(прил, Сборник статей по материалами III Евразийского конгресса ревматологов; 2016 Май 26-27; Минск):266-71.

РОЗДІЛ 3

СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ У ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ІЗ ЗОН ПІДВИЩЕНОГО РАДІАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ТА ЧИННИКИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ЇЇ РОЗВИТОК

3.1 Особливості анамнезу та чинники ризику розвитку змін у стані ССС у дітей з дисплазією сполучної тканини із зон підвищеного радіаційного контролю

Для виявлення особливостей анамнезу та чинників ризику змін з боку ССС у дітей з ДСТ в рамках відкритого дослідження проаналізовані дані обстеження 109 дітей, з яких клінічні ознаки ДСТ виявлені у 66,97 % випадків.

Отримані результати свідчать про високу частоту реєстрації дітей з клінічними проявами ДСТ, що збігається з даними попередніх досліджень [3-5, 31]. Частота реєстрації даного стану може коливатись в різних дослідженнях, оскільки діагностика зазвичай синдромологічна. В нашому дослідженні вірогідність помилки зведена до наднизьких значень, оскільки всі огляди та діагностичні процедури проводилась в одній лікувальній установі одним спеціалістом. З іншого боку, ця частота не відображає частоту популяційну, оскільки дослідження проведене серед дітей з зони підвищеного радіаційного контролю.

Як було зазначено в розділі 2, ознаки ДСТ оцінювали за бальною системою Т.Мілковської-Дімітрової і А.Каркашева з доповненням Т.І.Кадуриної, при чому 3 ознаки сполучно-тканинних дисплазій виявлені у 2 обстежених дітей, 4 - у 14-ти, 5 - у 28 обстежених, 6 - у 23 пацієнтів, 7 - у 2 дітей, 8 - у 4-х обстежених. Загалом, прояви ДСТ серед обстежених дітей вкладалися в її легкий ступінь.

Частота найбільш поширених клінічних ознак ДСТ у дітей відповідала основним фенотиповим рисам її симптомокомплексу. Найбільш розповсюджені ознаки ДСТ в обстежених дітей наведені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Клінічні прояви ДСТ в обстежених дітей

абс.ч. (%)

Клінічна ознака	Частота виявлення ознаки в групах дітей		Відносний ризик OR (95%ДІ)	P (χ^2)
	з ДСТ (n=73)	без ДСТ (n=36)		
1	2	3	4	5
Гіпермобільність суглобів	28 (38,4%)	7 (19,4%)	2,58 (1,00-6,67)	0,047*
Дисплазія кульшових суглобів	18 (24,7%)	3 (8,3%)	3,60 (0,98-13,16)	0,042*
Плоскостопість	48 (65,8%)	9 (25,0%)	5,76 (2,35-14,11)	0,000*
Деформація грудної клітки	9 (12,3%)	2 (5,6%)	2,39 (0,49-11,70)	0,270
Порушення постави	65 (89,0%)	15 (41,7%)	11,38 (4,23-30,59)	0,000*
Астенічна тілобудова	43 (58,9%)	8 (22,2%)	5,02 (2,01-12,51)	0,000*
Неповне подвоєння чашечко-мискового комплексу	6 (8,2%)	2 (5,6%)	1,52 (0,29-7,95)	0,616
Міопія	18 (24,7%)	8 (22,2%)	1,15 (0,44-2,96)	0,779
Стоншення шкіри, атрофічні зміни шкіри	9 (12,3%)	1 (2,8%)	4,92 (0,60-40,46)	0,104
Рубці на шкірі	12 (16,4%)	2 (5,6%)	3,34 (0,71-15,83)	0,110
Підвищена розтяжимість шкіри	16 (21,9%)	1 (2,8%)	9,82 (1,25-77,37)	0,010*
Виражений венозний малюнок на шкірі	23 (31,5%)	4 (11,1%)	3,68 (1,16-11,63)	0,020*

1	2	3	4	5
Патологічна будова вухної раковини, мочки вуха	13 (17,8%)	0 (0%)	7,58 (0,95-60,47)	0,027*
Епікант	7 (9,6%)	0 (0%)	3,71 (0,44-31,39)	0,200
Умбілікарні та пахові кили	8 (11,0%)	1 (2,8%)	4,31 (0,52-35,85)	0,144
Алопеція чи витончене волосся	6 (8,2%)	0 (0%)	3,13 (0,36-27,07)	0,276
Вроджені вади серця	3 (4,1%)	0 (0%)	1,50 (0,15-14,95)	0,728
Аномальні (додаткові) хорди лівого шлуночка	29 (39,7%)	6 (16,7%)	3,30 (1,22-8,90)	0,015*
Пролапс мітрального клапану	15 (20,5%)	3 (8,3%)	2,84 (0,77-10,56)	0,106
Варикоцеле	5 (6,8%)	1 (2,8%)	2,57 (0,29-22,89)	0,381
Аномалії форми жовчного міхура	70 (95,9%)	25 (69,4%)	10,27 (2,65-39,83)	0,0001*
Аномалії жомів шлунково- кишкового тракту	18 (24,7%)	9 (25,0%)	0,98 (0,39-2,47)	0,969

Примітка. * - різниця за частотою виявлення клінічних проявів в різних групах за наявністю/відсутністю ДСТ статистично значима ($p < 0,05$) (оцінка за критерієм χ^2 та використання поправки Haldane-Anscombe у випадку частоти виявлення ознаки 0%).

Як видно з таблиці 3.1, найчастішими ознаками сполучнотканинної дисплазії в обстежених дітей були плоскостопість, аномалії жовчного міхура, деформація грудної клітини, кінцівок, кили та мікроаномалії серця, про ураження якого буде детальніше обговорене нижче.

За нашими даними, у 61 (83,5 %) дітей з клінічними ознаками ДСТ спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату з морфологічними змінами внутрішніх органів: серцево-судинної, біліарної та сечовивідної системи.

Розподіл за статтю показав, що серед дітей з ДСТ було 28 (39,19 %) хлопчиків та 45 (60,81 %) дівчинки. Серед обстежених дітей без ДСТ було 16 (44,45 %) хлопчиків і 20 (55,55 %) дівчаток. Таким чином ризик виявлення ознак ДСТ згідно нашого дослідження у дівчат був в 1,55 рази вище ніж у хлопців. Виявлення ознак ДСТ частіше у дівчат, аніж у хлопців, згідно проведеного нами дослідження, можливо пов'язано з частішим зверненням в клініку дівчат для проходження профілактичних оглядів.

Розподіл дітей за віком наведений в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл дітей за віком

абс. ч. (%)

Групи	Кількість дітей відповідної вікової групи		
	9-11 р.	12-14 р.	15-17 р.
З ознаками ДСТ (n=73)	14 (19,18)	40 (54,79)	19 (26,03)
Без ознак ДСТ (n=36)	1 (2,78)	24 (66,67)	11 (30,56)
P (χ^2)	0,019 *	0,236	0,619
Примітка. * - різниця вірогідна за частотою виявлення ДСТ в різних вікових групах статистично значима (p<0,05).			

Як видно з табл. 3.2, найбільшу вікову групу серед дітей обох груп склали діти від 12 до 14 років. Це може пояснюватися незрілістю

сполучнотканинних структур, особливостями звернення пацієнтів та розвитком саме в цей час диспластико-асоційованих патологій.

Дослідження сімейного анамнезу обстежених дітей дозволило виявити, що серед родичів I та II ступенів споріднення у 31 (42,47%) дитини відмічена наявність захворювань ССС, опорно-рухового апарату та інших захворювань, які можуть бути обумовлені порушенням формування структури сполучної тканини (пахові та пупкові кили, артрози суглобів, остеохондроз хребта, протрузії кил хребта, порушення постави, варикозна хвороба, птоз внутрішніх органів, ПМК, геморой), захворювання органів зору (міопія, астигматизм, ретинопатії), схильність до утворення рубців, часті скарги на біль у хребті та суглобах неуточненого генезу. Проте, серед дітей з ДСТ обтяжений сімейний анамнез виявлений вірогідно частіше ($p < 0,05$): у 58 (79,45%) дітей, тоді як у дітей без клінічних ознак ДСТ всього у 5 (13,88%) обстежених.

Причому, зазначені зміни частіше виявляються у родичів I ступеню, ніж у дітей з ДСТ у порівнянні з цими ж показниками у родичів другого ступеня споріднення. Тобто ризик виявлення клінічних ознак ДСТ у дітей з обтяженим сімейним анамнезом у 5,72 рази вище, ніж у дітей, які мали необтяжений сімейний анамнез, що підтверджує генетичну схильність до порушеного метаболізму сполучної тканини, що стверджено попередніми дослідниками [201].

Аналіз отриманих даних показав наявність і обтяженого перинатального анамнезу у 27 (37 %) дітей, що в цілому співпадало з популяційними даними (30,39 %) [5, 238]. Як відомо, перинатальна патологія спроможна призводити до розвитку численних захворювань під час подальшого життя дитини. Дані акушерського та перинатального анамнезу обстежених дітей наведені в табл. 3.3. Як видно з табл. 3.3 у матерів дітей з ДСТ значно частіше спостерігались ускладнення вагітності (внутрішньоутробні інфекції, супутні захворювання матері, загроза переривання вагітності, передчасне дозрівання плаценти, ранній токсикоз),

що супроводжувалося гіпоксією плоду, недостатнім засвоєнням корисних нутрієнтів.

Таблиця 3.3

Частота виявлення чинників обтяженого анамнезу у дітей з ДСТ

абс. ч. (%)

Фактор анамнезу	Частота виявлення фактору в групах дітей		Відносний ризик (OR, 95 % ДІ)	P (χ^2)
	з ДСТ (n=73)	без ДСТ (n=36)		
Вагітність ускладнена внутрішньо-утробними інфекціями	13 (17,8%)	1 (2,8%)	7,58 (0,95-60,47)	0,027*
Вагітність ускладнена супутніми захворюваннями матері	27 (37,0%)	4 (11,1%)	4,70 (1,50-14,72)	0,005*
Вагітність та пологи, ускладнені гіпоксією плоду (загроза переривання, передчасне відділення плаценти, цісарський розтин)	19 (26,0%)	8 (22,2%)	1,23 (0,48-3,16)	0,665
Передчасні пологи	12 (16,4%)	0 (0%)	6,89 (0,96-5,22)	0,038*
Малий інтервал між повторними вагітностями	12 (16,4%)	2 (5,6%)	3,34 (0,71-15,83)	0,110
Відсутність або короткий термін (менше 6 місяців) грудного вигодовування	44 (60,3%)	7 (19,4%)	6,29 (2,43-16,24)	0,0001*
Профілактика гіповітамінозу D до 1 р. життя	19 (26,0%)	21 (58,3%)	0,25 (0,11-0,58)	0,001*
Мешкання у великому місті	64 (87,7%)	22 (61,1%)	4,53 (1,72-11,91)	0,001*
Раннє відвідування дошкільних закладів (до 3-х років)	41 (56,2%)	13 (36,1%)	2,27 (1,00-5,16)	0,049*

Примітка. * - різниця за частотою виявлення клінічних проявів в різних групах за наявністю/відсутністю ДСТ статистично значима ($p < 0,05$) (оцінка за критерієм χ^2 та використання поправки Haldane-Anscombe у випадку частоти виявлення ознаки 0%).

Згідно нової концепції розвитку патології вагітності та пологів, головну роль у розвитку даних ускладнень відіграють порушення функціональної адаптації міометрію, як наслідок дисплазії сполучної тканини у жінок, що дає можливість припустити ще раз генетичну детермінацію розвитку ДСТ у дітей [2, 221].

Як відомо, за сучасними даними провідну роль у розвитку затримки росту плода, високого рівня перинатальної захворюваності, смертності, порушень нейропсихічного розвитку та адаптації дітей відіграє плацентарна дисфункція, яка також може бути спричинена несприятливими факторами навколишнього середовища, в т.ч. іонізуючим випромінюванням. Плацентарна дисфункція складає в середньому до 40 % у структурі ускладнень вагітності [221, 239]. Під час ретроспективного аналізу амбулаторних карток дітей з ДСТ було виявлено плацентарну дисфункцію у 6 (8,2 %) з їх матерів та передчасне дозрівання плаценти у 3 (4,1 %) матерів.

Аналіз отриманих даних показав, що у дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності, виявлено частіше прояви ДСТ. Так, серед 27 (37 %) дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності, у 19 (26 %) дітей виявлялись ознаки ДСТ. Таким чином, вірогідність виявлення ДСТ у 2,43 рази вища у дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності. Оскільки ДСТ призводить до розвитку численної вторинної диспластико-асоційованої патології, цей факт може опосередковано свідчити про несприятливий вплив ускладненого перебігу вагітності на формування стану здоров'я дитини. Більша частина обстежених дітей були народжені шляхом фізіологічних пологів. Серед дітей з ДСТ 12 (16,4 %) були передчасно народжені, серед дітей без ДСТ недоношених не було. Народжених шляхом цісарського розтину серед дітей з ДСТ було 18 (24,66 %) дітей. У дітей без ДСТ пологи шляхом цісарського розтину відбулися лише у 8 (22,22 %) випадків. Найчастішими показами до цісарського розтину були: неспроможність рубця на матці, передчасне відшарування нормально

розташованої плаценти, дистрес плода та екстрагенітальна патологія. Екстрений цісарський розтин внаслідок гострої гіпоксії плода мав місце у 12 (66,66 %) дітей з ДСТ та лише у 3 (37,5 %) дітей без клінічних проявів ДСТ.

Серед усіх обстежених дітей 73 (78,0 %) постійно проживали в місті, що пояснюється зоновим охопленням території, яку обслуговує клініка та 36 в сільській місцевості. Враховуючи незначну тенденцію до більшої поширеності ознак ДСТ у дітей-жителів міста, можна припустити, що це може бути пов'язано з розвитком вторинної мітохондріальної патології внаслідок впливу окремих несприятливих чинників великого міста (електромагнітні хвилі, низька якість питної води, висока інтенсивність шуму, загазованість, викиди шкідливих речовин підприємств в атмосферу, тощо). Отримані дані узгоджувались з даними попередніх дослідників [240, 241].

Шкідливі звички у батьків, такі як паління, були відзначені у 23 (21,1 %) випадків. Серед дітей, батьки яких мали шкідливі звички (тютюнопаління), особи з ДСТ становили 18 (78,26 %) випадків, а діти без ДСТ 3 (13,04 %). Оскільки серед дітей, батьки яких не мали шкідливих звичок, було 55 (63,95 %) дітей з ДСТ та 33 (38,37 %) дітей без ДСТ, вірогідність розвитку ДСТ у дитини, батьки якої мають шкідливі звички в 5,99 раз вище в порівнянні з дітьми, батьки яких ведуть здоровий спосіб життя.

Дослідження характеру вигодовування дітей в ранньому віці показав, що до 6-ти місячного віку на грудному вигодовуванні перебувало лише 38 (52,05 %) дітей. Оцінюючи характер вигодовування дітей до року, було виявлено, що серед обстежених дітей до 6 міс. на грудному вигодовуванні перебувало 31 (40,79 %) дітей з ДСТ та 14 (38,89 %) дітей без ДСТ.

Проведений аналіз даних фізикального огляду дітей та оцінка даних антропометричних показників у них показали, що зріст дітей з ДСТ у 6 (8,22%) дітей був на 2 стандартні відхилення нижче вікової норми, у 3 (4,12%) дітей вищим від 2 стандартних відхилень вікової норми. У групі

дітей без ДСТ також спостерігалась подібна тенденція. Серед дітей з ДСТ зріст нижче 2 стандартних відхилень відмічався у 2 (5,55 %) дітей, вищим від 2 стандартних відхилень - у 1 (2,77 %) дітей.

Маса тіла дітей з ДСТ у 15 (20,55 %) дітей була нижчою від 2-х стандартних відхилень, вищою - у 8 (10,96 %) дітей. Серед дітей без ДСТ маса тіла була нижчою від 2 стандартних відхилень у 4 (11,1 %) дітей, вищою у 5 (13,88 %) дітей. У 22 (30,14 %) дітей з ДСТ індекс маси тіла був нижчий за вікову норму, ожиріння 1-го ст. встановлено в цій групі в 7 пацієнтів, 2-го ст. в 11 обстежених, передожиріння у 3 дітей. Таким чином, у дітей з ДСТ відмічався більш часто ніж у дітей без ДСТ диспропорційний розвиток, що виражався астеничною будовою тіла, що сприяло птозу внутрішніх органів, потенційному ризику розвитку кардіоміопатій та судинних порушень, та відповідало даним попередніх досліджень [6, 17, 19, 83].

Патологічних змін з боку легенів та нирок при обстеженні дітей виявлено не було. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, у дітей з ДСТ були виявлені ознаки дисфункції жовчовивідних шляхів у 48 (65,75 %), в той же час у дітей без ДСТ функціональні порушення з боку жовчовивідних шляхів виявлені у 9 (25,00 %) обстежених. Серед ознак змін з боку біліарної системи у дітей з ДСТ найчастіше спостерігалась деформація жовчного міхура у 70 (95,89 %) дітей, порушення його функції за гіпокінетичним типом у 26 (37,14 %) дітей. Помірне збільшення печінки спостерігалось у 23 (31,50 %) дітей з ДСТ.

Загалом діти з ДСТ частіше мали різноманітні скарги зі сторони шлунково-кишкового тракту: відрижка повітрям, печія, нудота, відчуття важкості, біль в епігастрії, біль у правій підреберній ділянці, схильність до закрепів у дітей з ДСТ у 26,0 %, без ДСТ – у 13,9 %. При пальпації кишківника у дітей з ДСТ відмічалися спазм та чутливість сигмовидної кишки у 24 (32,87 %) дітей. Ці ж діти мали скарги на порушений характер випорожнень. Виявлені зміни з боку кишківника обстежених дітей можуть бути пов'язані з порушенням евакуаторної функції кишківника, яка

притаманна ДСТ. За даними ендоскопічного дослідження хронічний гастрит та гастродуоденіт виявлені у 19 дітей з ДСТ та у 8 оглянутих без клінічних проявів ДСТ. З боку сечовивідної системи відмічене часте сечовипускання, неповне опорожнення сечового міхура у дітей з ДСТ у 13,7 % випадках, що було вище, ніж у дітей без ДСТ (2,8 % випадків).

Також при фізикальному огляді на початку обстеження були виявлені зміни нігтьової пластини у вигляді її деформації та ламкості у 41 (56,16 %) дитини, хронічний карієс у 32 (42,1 %) пацієнтів, сухість та стоншення шкіри у 59 (77,6 %) дітей з ознаками ДСТ.

Для оцінки ступеню гіпермобільності суглобів використовували метод Бейтона. Серед дітей з ДСТ за шкалою Бейтона більше 4 балів мало 28 (38,36 %) дітей, артралгії протягом 3-х місяців і більше спостерігались у 8 (22,22 %) дітей. Досить часто у дітей з ДСТ спостерігалися артралгії при відсутності ознак запалення в суглобах. Часто відмічений біль у суглобах при інтеркурентних інфекціях та біль пов'язаний з метеорологічними змінами, який у дітей з клінічними ознаками ДСТ спостерігався у 32,9 % випадків, тоді як в групі дітей без ДСТ лише у 13,9 % обстежених. Загальна оцінка вираженості болю в суглобах становила $2,8 \pm 0,3$ балів за десятибальною шкалою. Причинами артралгій при ДСТ могли бути гіпоксичні зміни в суглобах, як прояв порушення мікроциркуляції, порушення осі кінцівок і конгруентності суглобових поверхонь, інтоксикації внаслідок наявності хронічних вогнищ інфекції.

Також відмічені біль та періодична набряклість стоп у 27,4 % дітей з клінічними ознаками ДСТ, що могла бути проявом лімфатико-венозної недостатності.

При аналізі спектру супутньої патології в обстежених дітей за даними історій хвороби та амбулаторних карт пацієнтів було виявлене, що вегетативна дисфункція відмічалася у 20 (27,4 %) дітей з проявами ДСТ проти 7 дітей (19,44 %) без ДСТ. Ураження щитоподібної залози загалом відмічене у 65 дітей з ДСТ (89,04 %) , а саме вузловий зоб у 4-х,

нетоксичний дифузний зоб 1 А ст. у 48, 2-го ст. у 3 обстежених, хронічний автоімунний тиреоїдит - у 10 пацієнтів та у 25 дітей без ДСТ (69,44 %) , а саме нетоксичний дифузний зоб 1 А ст. у 19, 2-го ст. у 1 обстеженого, хронічний автоімунний тиреоїдит - у 5 пацієнтів.

Порушення толерантності до вуглеводів та передчасний статевий розвиток виявлено у 2-х дітей з- та 1-ї дитини без клінічних ознак ДСТ; інсулінорезистентність визначена у 11 та у 5 обстежених відповідно, дисфункція гіпоталамуса - у 17 дітей з ДСТ та у 9 дітей без ознак ДСТ. У 57 (78,08%) дітей з ДСТ відмічені зміни на ЕКГ [проти 23 (63,88 %) дітей без клінічних ознак ДСТ]. Серед них у 35 (47,94%) обстежених з ДСТ відмічені помірні метаболічні порушення міокарду (при її відсутності – у 13 (36,11%)).

Дослідження показників периферичної крові у дітей обох груп в період відсутності гострих респіраторних захворювань порушень не виявило відмінностей . Проведений аналіз результатів загального аналізу крові виявив наявність анемії у 3 дітей з ДСТ та у 1 дитини без ДСТ. Середнє значення вмісту еритроцитів в сироватці крові становило $(4,95 \pm 0,05) \times 10^{12}/л$ у дітей з ДСТ та $(5,05 \pm 0,07) \times 10^{12}/л$ у дітей без ознак ДСТ; вміст гемоглобіну – $141,4 \pm 1,62$ г/л та $142,17 \pm 2,32$ г/л відповідно. Змін вмісту тромбоцитів, лейкоцитів та змін у лейкоцитарній формулі в обстежених дітей не спостережено. Підвищення ШОЕ також не відмічене в жодного обстеженого пацієнта з обох груп.

Підсумовуючи вищенаведене, необхідно відмітити, що обтяжений перинатальний анамнез, захворювання кістково-м'язової системи, ССС та ендокринних органів переважали у дітей з зон радіаційного контролю, що мали прояви ДСТ.

3.2 Клінічні прояви серцево-судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини

Як було зазначено вище, одним з провідних проявів ДСТ є структурні зміни серцево-судинної системи. Тому проаналізовано скарги хворих, опис об'єктивного статусу та дані інструментальних методів обстеження ССС: ЕКГ, УЗД серця, дані реоенцефалографії (РЕГ) в обстежених дітей. Скарги, що свідчили про функціональні порушення з боку ССС у дітей були різноманітними (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Частота виявлення скарг з боку серцево-судинної системи у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом з- та без ознак ДСТ

абс.ч. (%)

Скарги	Частота виявлення скарг в групах дітей	
	з ознаками ДСТ (n=73)	без ознак ДСТ (n=36)
Головний біль	61 (83,56)	8 (22,22)*
Запаморочення	51 (69,86)	6 (16,66)*
Втрата свідомості	9 (12,33)	1 (2,77)
Метеочутливість	23 (31,51)	5 (13,88)
Відчуття «перебоїв» в роботі серця	19 (26,03)	5 (13,88)
Кардіалгії	15 (20,55)	3 (8,33)
Неприємні відчуття в ділянці серця	38 (52,05)	7 (19,44)
Серцебиття	31 (42,46)	6(16,66)

Підвищена втомлюваність	37 (50,68)	7 (19,44)*
Підвищена втомлюваність при фізичному навантаженні	49 (67,12)	18 (50,00)
Загальна слабкість (більше вранці)	28 (38,35)	13 (36,11)
Зниження працездатності	34 (46,57)	14 (38,88)
Задишка при фізичному навантаженні	13 (17,81)	4 (11,11)
Відчуття нестачі повітря	28 (38,36)	6 (16,66)
Відчуття «кому в горлі»	19 (26,03)	5 (13,88)
Парестезії в дистальних відділах кінцівок	11 (15,07)	1 (2,78)
Всього	61 (83,56)	18 (50,00)*
Примітка. * - різниця за частотою виявлення клінічних проявів в різних групах за наявністю/відсутністю ДСТ статистично значима ($p < 0,05$)		

Так, скарги, які характерні для астеничного синдрому (підвищена втомлюваність, втома при фізичному навантаженні, слабкість, зниження працездатності, порушення сну) найчастіше виявлялися у дітей з клінічними ознаками ДСТ і становили 44,7 % проти більш низької частоти їх в групі дітей без ДСТ (11,1 %).

58,9 % пацієнтів з ДСТ відмічали дискомфорт у ділянці очних яблук, головний біль, пов'язаний з тривалим напруженням очей, тоді як у дітей без ДСТ такі скарги відмічались лише у 13,9 % випадків.

Виявлені скарги зазвичай важко трактувати клініцисту, тому що у дітей з ДСТ вони можуть бути ранніми проявами чи наслідком перенесеного кардиту, ранніми проявами кардіоміопатій, проявами токсичної дії лікарських засобів, тощо. У більшості обстежених дітей з клінічними ознаками ДСТ виявлені скарги характеризували судинні порушення вегетативного походження. Серед усіх пацієнтів з ДСТ у 24,77 % дітей відзначені функціональні порушення, обумовлені вегетативною дисфункцією.

Частина з них могла бути обумовленою гіпокальціємією, що притаманна дисплазіям сполучної тканини у дітей (підвищена стомлюваність, періодичні дорсалгії, артралгії, часті гострі респіраторні захворювання, дратівливість, емоційна лабільність). Проте частота виявлення цефалгій, непритомності, зниження толерантності до фізичних навантажень, метеочутливості, «перебоїв» в роботі серця достовірно не відрізнялася в групах дітей без- і з ДСТ.

При фізикальному огляді дітей, функціональні шуми на верхівці серця та в V точці Боткіна з деякою приглушеністю серцевих тонів, були зареєстровані у 58 (79,45 %) дітей з ДСТ проти їх меншої частоти у дітей без ДСТ - 10 (27,77 %) обстежених.

Артеріальний тиск був знижений нижче вікової межі норми у 19 (25 %) дітей з ДСТ. У дітей без ознак ДСТ зниження показників артеріального тиску спостерігалось у 5 (13,88 %) обстежених. Помірне зниження артеріального тиску може пояснювати приглушеність серцевих тонів, обумовлених загальною гіпотонією, що відмічена й попередніми дослідниками [82]. Підвищення артеріального тиску в обстежених дітей не відмічалось. Варіабельність артеріального тиску була присутня у 18 (23,68%) обстежених.

У зв'язку з тим, що при диспластичній кардіопатії може бути відсутньою аускультативна симптоматика, найінформативнішим методом діагностики є ехокардіографія (ЕхоКГ), яку, на думку більшості авторів, слід

призначати всім дітям з ДСТ. Деякі малі аномалії серця можуть зникати в процесі розвитку дитини (відкрите овальне вікно), інші прогресують, набувають клінічної значущості (ПМК), сприяють виникненню ускладнень (септичного ендокардиту, порушень гемодинаміки, ритму серця). Спектр аномалій серця за даними УЗД представлений в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Зміни, виявлені при проведенні УЗД серця, в групах порівняння серед дітей з зони радіаційного контролю

абс.ч. (%)

Виявлені зміни	Частота виявлення змін в групах дітей	
	з проявами ДСТ (n=49)	без проявів ДСТ (n=15)
ПМК	19 (38,77)	1 (6,67)*
Додаткова хорда лівого шлуночка	32 (65,31)	1 (6,67)*
Пролапс трикуспідального клапану	1 (2,04)	0
Недостатність мітрального клапану	1 (2,04)	0
Недостатність трикуспідального клапану	1 (2,04)	0
Аневризмоподібне випинання міжпередсердної перетинки	1 (2,04)	0
Всього	32 (65,31) *	2 (13,33)
Примітка. * - різниця вірогідна при порівнянні показників з групи без ДСТ.		

Оскільки малі аномалії серця є діагностично значущими при ДСТ, на ЕхоКГ їх виявляють більшість авторів з співставимою частотою [242].

Мікроаномалії судин реєструвались серед дітей з ДСТ нечасто (рис. 3.1).

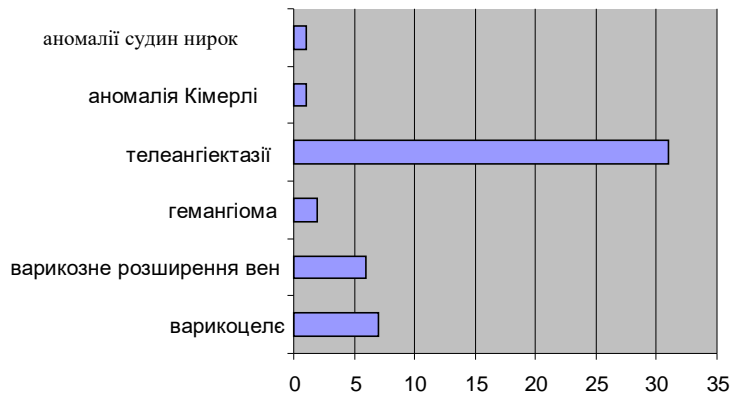


Рис. 3.1. Судинні аномалії, які виявлені у дітей з ДСТ

Проведений аналіз відмінностей змін на ЕКГ у дітей з ДСТ, показав, що незначні зміни з боку стандартної 12-канальної ЕКГ реєструвались в більшості обстежених дітей з ДСТ (табл. 3.6).

Загалом у більшості дітей з ДСТ на початку обстеження відмічені зміни на стандартній 12-канальній ЕКГ. Серед половини з обстежених з ДСТ відмічені метаболічні порушення міокарду та порушення серцевого ритму.

Зазвичай зміни на ЕКГ мали функціональний характер і не відображали локальні ураження серцевого м'язу. На ЕКГ дітей різних вікових груп без ДСТ відмічалися незначні метаболічні зміни у серцевому м'язі, тоді як у дітей з ДСТ спостерігалися порушення ритму серця у вигляді синусової бради- та тахіаритмії, а у дітей шкільного віку з ДСТ в 34 (46,57 %) випадках були виявлені порушення провідності (повна та неповна блокади ніжок пучка Гіса).

Оцінка стандартної 12-канальної ЕКГ виявила порушення ритму серця в 19,44 % випадків, при наявності ДСТ достовірно частіше ($p < 0,05$) у 65,75 %

дітей (порушення ритму та провідності), помірні порушення реєструвалися у 9 (8,3 %) дітей без ознак ДСТ та у 23,29 % дітей з клінічними проявами ДСТ.

Таблиця 3.6

Зміни на стандартній ЕКГ в обстежених дітей

абс.ч. (%)

Показник ЕКГ	Частота виявлення змін показнику в групах дітей	
	з проявами ДСТ (n=73)	без проявів ДСТ (n=36)
Дихальна аритмія	48 (65,75)*	7 (19,44)
Синусова брадикардія	7 (9,59)	3 (8,33)
Синусова тахікардія	10 (13,7)	3 (8,33)
Прискорення атріо- вентрикулярної провідності	13 (17,81)	3 (8,33)
Порушення внутрішньо- шлуночкової провідності	6 (8,22)*	0
Вкорочення інтервалу р-Q	6 (8,22)*	0
Помірні обмінні зміни міокарду	17 (23,29)	3 (8,33)
Дисметаболичні зміни міокарду	35 (47,94)	11 (30,55)
Всього змін на ЕКГ	57 (78,08)	15 (60)
Примітка: * - різниця вірогідна при порівнянні показників у групі з- та без ДСТ.		

Серед обстежених дітей з клінічними проявами ДСТ під час проведення кардіоінтервалографії в 65 (87,67%) виявлені ураження у вигляді порушення ритму та провідності та обмінні порушення міокарду, тоді як серед дітей без ДСТ вони спостережені лише в 25 (69,44%) випадків.

За даними РЕГ ангіоспазм, порушення кровотоку і венозний застій виявлені у пацієнтів з зон радіаційного контролю з високою частотою (табл. 3.7). В більшому ступені у дітей з клінічними ознаками ДСТ відмічені зміни венозного відтоку та функціональної проби «на вдосі».

Виявлені зміни свідчили про значні функціональні порушення функції судин в обстежених дітей.

Найбільші зміни відмічені при оцінці венозного відтоку у дітей з ознаками ДСТ, проте вони не надавали змогу уточнити причини цих змін, що потребувало подальших досліджень. Вірогідно змінювались у дітей з ДСТ показники, оцінені при проведенні дихальної проби (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Зміни, виявлені на РЕГ у дітей з ДСТ

абс.ч. (%)

Показники РЕГ	Значення показнику в групах дітей	
	з проявами ДСТ (n=32)	без проявів ДСТ (n=8)
Рівень кровонаповнення		
норма	5 (15,62)	1 (12,5)
збільшений	4 (12,5)	1 (12,5)
зменшений	23 (71,87)	6 (75,0)
порушення рівня кровонаповнення загалом	27 (84,37)	7 (87,5)
Тонус судин		
норма	5 (15,62)	1 (12,5)
збільшений	14 (43,75)	4 (50,0)
зменшений	8 (25)	1 (12,5)
нестійкий	5 (15,62)	2 (25,0)
порушення тону судин загалом	27 (84,37)	7 (87,5)
Венозний відтік		
норма	3 (9,37)	2 (25,0)
утруднений	29 (90,62) *	6 (75,0)
Проба «вдох»		
норма	0	2 (25,0)
збільшення	3 (9,37)	0
зменшення	29 (90,62) *	6 (75,0)
порушень проби «вдох» загалом	32 (100,0) *	6 (75,0)
Всього	32 (100)	7 (87,5)
Примітка. * - різниця вірогідна при порівнянні показників у групі з- та без клінічних ознак ДСТ		

Таким чином, ДСТ може бути незалежним фактором ризику розвитку порушень ССС у дітей, механізми розвитку яких вимагають подальшого вивчення за допомогою поглибленого обстеження.

Проаналізовано вплив призначення профілактичної дози вітаміну D у перші роки життя дитини на формування змін з боку ССС.

У групі дітей з ДСТ лише 50 (65,79 %) обстежених отримували вітамін D у дозі 500-1000 МО на день тільки на першому році життя, серед дітей без ДСТ таку дозу отримували 27 (75 %) дітей, тоді як більш тривалу повноцінну профілактику вітаміном D (на 2-му та 3-му роках життя) мали 39 (51,32 %) дітей з ДСТ та 21 (58,33 %) дитини без ДСТ.

Серед дітей з ДСТ, які отримували вітамін D, зміни з боку ССС спостерігались у 35 (70%), тоді як серед дітей, які його не отримували (19 дітей) – у 82,6%. Серед обстежених без клінічних ознак ДСТ, які отримували профілактику вітаміном D, зміни з боку ССС відмічені у 9 (36%) пацієнтів, які не отримували – у 5 (55,5 %).

Зазначені дані співпадають з даними попередніх дослідників про роль вітаміну D не тільки у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, а і у формуванні клінічних проявів ДСТ та розвитку серцево-судинних захворювань [58, 60, 62].

Подальший математичний аналіз дозволив на підставі отриманих коефіцієнтів інформативності розрахувати прогностичні коефіцієнти ризику розвитку патології ССС у дітей з клінічними ознаками ДСТ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Прогностична модель ризику розвитку патології ССС у дітей з ДСТ

Ознаки (фактори ризику)	Підгрупи	Прогностичні коефіцієнти (бали)	Коефіцієнт інформативності
1	2	3	4
Наявність ДСТ	так	4	2,6
	ні	-6	
Вагітність, ускладнена внутрішньоутробними інфекціями	так	2	1,5
	ні	-7	
Вагітність, ускладнена супутніми захворюваннями матері	так	1	0,9
	ні	-2	

1	2	3	4
Вагітність та пологи, ускладнені гіпоксією	так	1	0,5
	ні	-3	
Передчасні пологи	так	1	0,4
	ні	-1	
Малий інтервал між повторними вагітностями матері	так	1	0,7
	ні	-2	
Відсутність або короткий термін (менше 6 місяців) грудного вигодовування	так	1	1,0
	ні	-2	
Профілактика гіповітамінозу вітаміну Д до 1 року життя	так	-2	1,2
	ні	3	
Мешкання у великому місті	так	1	0,8
	ні	-1	
Раннє відвідування дошкільних закладів (до 3-х р.)	так	1	1,1
	ні	-3	
Висока частота захворювань на гостру інфекційну патологію (≥ 4 разів на рік)	так	2	1,6
	ні	-3	

Отримані результати дозволяють за анамнестичними даними кількісно оцінити наявність ризику розвитку уражень з боку ССС у дітей з клінічними ознаками ССС. Як видно з табл. 3.8, сума балів вище 0 означає наявність підвищеного ризику розвитку змін ССС, яка вимагає проведення профілактичних заходів, ефективність проведення яких буде наведена далі.

Узагальнюючи вищезазначене, необхідно підкреслити, що дисплазія сполучної тканини майже завжди проявляється мікроаномаліями серця та судин, змінами судинного тону, які у сукупності призводять до розвитку вторинних уражень. Їх підґрунтям може бути розвиток ендотеліальної дисфункції. Проте, рутинні дослідження ССС не спроможні виявити ці зміни, що обґрунтовує доцільність проведення додаткових досліджень.

Перелік публікацій:

1. Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Цвет ЛО, Студенікіна ОМ, Срібна ВД. Роль дисфункції ендотелію у формуванні патології серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини. Перинатологія і педіатрія. 2016.4(68): 81-85.

2. Ошлянська ОА, Муквіч ОМ, Ніколаєнко ВБ, Лавренчук ОВ, Вовк ВМ, Гиндич ЮЮ. Особливості захворюваності дітей з дисплазією сполучної тканини. В: Матеріали XIII з'їзду педіатрів України Актуальні проблеми педіатрії; 2016 Жовт 11-13; Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(1):82.

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ІЗ ЗОН РАДІАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ

Як відомо, негативний вплив на роботу ССС справляє порушення судинного тонуусу, унаслідок чого розвивається дисфункція ендотелію, яка є одним з основних факторів патогенезу значної кількості захворювань серця і судин [243-245]. У генезі порушення ритму і провідності відіграють роль як кардіальні, так і екстракардіальні чинники, серед яких провідне місце належить вегетативному дисбалансу, причому вегетативна дезорганізація розглядається як компонент ДСТ [246-250].

Крім загальноклінічного та інструментального обстеження дітей з ДСТ для виявлення наявності ендотеліальної дисфункції було проведене додаткове біохімічне дослідження у 57 дітей. Серед обстежених було 33 дитини з ознаками ДСТ, 24 дитини без клінічних ознак ДСТ, середній вік обстежених становив $13,17 \pm 0,31$ у дітей з ДСТ та $13,46 \pm 0,31$ у дітей без клінічних ознак ДСТ відповідно. Група пацієнтів, залучених у дослідження, обиралась таким чином, щоб на момент обстеження клінічних, інструментальних та лабораторних ознак ураження серцево-судинної системи, гострих респіраторних вірусних інфекцій або загострення іншої хронічної соматичної патології, яка б могла впливати на зазначені показники, не було.

В обстежених дітей з- та без клінічних ознак ДСТ були оцінені значення провідних біохімічних показників, з включенням показників ліпідного спектру крові, та окремі показники функції щитоподібної залози, зміни яких могли впливати на розвиток порушень функції ендотелію (табл. 4.1).

Показники біохімічного, ендокринологічного дослідження та окремі імунологічні показники в сироватці крові у дітей з- та без клінічних ознак ДСТ

Показник	Значення показнику в групах дітей	
	з ДСТ (n=33)	без ДСТ (n=24)
1	2	3
Вітамін Д (25(ОН) Д (вD), нг/мл	13,49± 3,01*	21,68±5,68
Глюкоза крові (Г), ммоль/л	4,98±0,06	4,88±0,06
Аспартатамінотрансфераза (АСТ), МО/л	23,41±0,64	22,77±0,76
Аланінамінотрансфераза (АЛТ), МО/л	15,78±0,79	15,25±1,03
Холестерин (ХС), мкмоль/л	4,25±0,11	4,24±0,19
β-ліпопротеїди (βЛП), ммоль/л	31,22±1,07**	36,12±2,5
Тригліцериди (ТГ), од/л	1,22±0,16	1,26±0,11
Лужна фосфатаза (ЛФ), МО/л	471,16±12,34	531±31,4
α-амілаза (αА), Од/л	124,49±7,33*	70,2±0
Тироксин (Т ₄), нмоль/л	12,64±0,33	12,33±0,38
Антитіла до тиреопероксидази (аТРО), МО/л	51,67±15,03	65,02±13,3
Антитіла до тиреотропного гормону (аТТГ), МО/л	27,18±2,76	95,68±2,5

1	2	3
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) 4.166 кДа, од.оптичної щільності	10,8±3,6*	32,6±5,1
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) 7.2 кДа, од.оптичної щільності	92,9±13,8*	128,2±15,2
Примітки. * - різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p<0,05); ** - різниця з показником у групі дітей без ДСТ за критерієм Манна-Уїтні (p<0,1)		

Аналіз отриманих результатів показав, що у дітей з клінічними проявами ДСТ спостерігається тенденція до зменшення вмісту β -ліпопротеїдів у сироватці крові, що може сприяти порушенню ліпідного обміну та змінам жорсткості судинної стінки у дітей з ДСТ. Проведений кореляційний аналіз виявив зворотній взаємозв'язок між вмістом тригліцеридів в сироватці крові та наявністю ожиріння у дітей ($r=-0,68$). У дітей з порушенням функції щитоподібної залози вміст β -ліпопротеїдів відповідав $33,21 \pm 1,81$ од/л, що суттєво не відрізнялося від середніх значень.

Серед 15 дітей з мінімальним вмістом β -ліпопротеїдів в сироватці крові ($21,84 \pm 0,68$ од/л) клінічні прояви судинних порушень відмічені в 13 (86,6 %) випадках, зміни на ЕКГ в 10 (66,6 %) обстежених, зміни кардіоінтервалографії в 12 (80 %). Більшість з них (11 дітей) мали клінічні ознаки ДСТ.

Як видно з табл. 4.1, вміст вітаміну Д в сироватці крові обстежених дітей був вище у дітей без клінічних ознак ДСТ, що може пояснюватися попереднім призначенням профілактичних курсів вітаміну Д та дотриманням дієти з підвищеним його вмістом у 54,35 % цієї групи дітей. Лише у

6 обстежених дітей з ДСТ (13 %) відмічені близькі до норми значення вітаміну Д в сироватці крові.

Серед дітей з ДСТ та недостатністю або дефіцитом вітаміну Д у 2-х відмічені прояви анемії, у 35—порушення функції щитоподібної залози, у 10—хронічна гастроентерологічна патологія (тоді як при відсутності ДСТ відповідно у 1-єї дитини відмічені прояви анемії, у 13-ти порушення функції щитоподібної залози, у 3-ьох хронічна гастроентерологічна патологія).

З метою оцінки ступеню ризику розвитку ендотеліальної дисфункції проведений аналіз показників системи NO та L-аргініну в сироватці крові у дітей з- та без клінічних ознак ДСТ, результати якого надані в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Провідні показники системи NO/L-аргініну в сироватці крові дітей з- та без клінічних ознак ДСТ

Показник	Значення показнику в групах дітей	
	з ДСТ (n=33)	без ДСТ (n=24)
L-аргінін, мкмоль/л	240,13±10,62	225,96±14,89
NO, мкмоль/л	9,56±1,47**	6,47±1,73
L-аргінін/NO	25,12±1,5*	34,92±2,3

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у групі дітей без ДСТ (p<0,05); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у групі дітей без ДСТ за критерієм Манна-Уїтні (p<0,05).

Аналіз отриманих результатів показав вірогідне підвищення вмісту продуктів обміну оксиду азоту в сироватці крові дітей з ДСТ у порівнянні з дітьми без клінічних ознак ДСТ, що свідчило про зростання ризику розвитку ендотеліальної дисфункції та асоційованих з нею порушень при ДСТ.

Найнижчі показники L-аргініну (164±20,91 мкмоль/л) та NO (5,36±1,11) відмічені у дітей з хронічним тиреоїдитом.

У дітей з клінічними проявами судинних порушень, змінами на ЕКГ та кардіоінтервалографії при ДСТ вміст NO в сироватці крові дорівнював $11,72 \pm 1,24$ мкмоль/л, L-аргініну – $222,2 \pm 16,91$ мкмоль/л (проти $5,57 \pm 1,5$ мкмоль/л та $209,21 \pm 12,46$ мкмоль/л відповідно у дітей без ДСТ), що свідчить про важливе значення компенсаторної вазодилатації для уникнення тканинної гіпоксії у дітей з ураженнями серцево-судинної системи.

Найбільш показним щодо виявлення порушень у системі L-аргінін/NO був показник співвідношення L-аргінін/NO, який суттєво зменшувався у дітей з ДСТ. Найменші його значення (до 18,95) відмічені у пацієнтів з ожирінням та хронічними захворюваннями щитоподібної залози.

Проведений кореляційний аналіз виявив зворотній взаємозв'язок між наявністю в обстежених дітей ожиріння та вмістом сумарних нітратів та нітритів ($r = -0,83$), що свідчило про те, що ожиріння є незалежним негативним чинником, який призводить до розвитку судинних порушень. Проте, у дітей з ожирінням (незалежно від наявності ДСТ) вміст L-аргініну в сироватці крові дорівнював $181,97 \pm 19,24$ мкмоль/л, NO – $7,56 \pm 0,6$ мкмоль/л, дещо менші значення визначені у дітей без ожиріння. Отримані результати свідчили, що зростання маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей з ДСТ та ожирінням на початкових етапах може бути розцінене як компенсаторний механізм підтримання кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла. Наявність порушень з боку щитоподібної залози не впливала на підвищення маркерів ендотеліальної дисфункції в крові.

Під час аналізу відмічено щільний кореляційний зв'язок між кількістю еритроцитів та вмістом оксиду азоту в сироватці крові ($r = -0,81$), вмістом гемоглобіну та сумарною кількістю нітритів та нітратів ($r = -0,94$), що підтверджує важливий негативний вплив гіпоксії на прояву та вираженість ендотеліальної дисфункції.

Під час проведення кореляційного аналізу винайдена і взаємозалежність показників ліпідного обміну та маркерів ендотеліальної дисфункції: L-аргініну та рівня тригліцеридів ($r = 0,88$), холестерину ($r = -0,82$),

вмісту β -ліпопротеїдів ($r=-0,64$) в сироватці крові. Таким чином, можна припустити, що при розвитку дисліпідемії за рахунок підвищення проникності холестерину через судинну стінку, остання здатна змінювати свою структуру, внаслідок чого відбувається викид біологічно-активних речовин та розвиток ендотеліальної дисфункції.

Проведений кореляційний аналіз між маркерами ендотеліальної дисфункції та вмістом вітаміну Д не показав достовірного взаємозв'язку. У всіх дітей з мінімальним вмістом вітаміну Д в сироватці крові відмічені прояви вегетативних порушень. Потребує подальших досліджень ефективність призначення його препаратів з метою корекції ендотеліальної дисфункції та упередження розвитку патології серцево-судинної системи у дітей з ДСТ.

Узагальнюючи вищезазначене, хотілося б відмітити, що у дітей з ДСТ розвиваються поєднані метаболічні порушення ліпідного обміну та обміну оксиду азоту, які сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції та судинних порушень. Проте, оцінка функції ендотелію таким способом була складною та є малодоступною для широкого кола клініцистів, тому продовжуються пошуки неінвазивних методів її інструментального дослідження, застосування яких сприятиме вдосконаленню профілактики патологічних процесів ССС у дітей з клінічними ознаками ДСТ.

Публікації:

1.Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Цвет ЛО, Студенікіна ОМ, Срібна ВД. Роль дисфункції ендотелію у формуванні патології серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2018;3(75):98-103; doi 10.15574/PP.2018.75.98.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ІЗ ЗОН ПІДВИЩЕНОГО РАДІАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ШЛЯХОМ ОЦІНКИ ЕКГ, ЗАРЕЄСТРОВАНОЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ «КАРДІО-ПУЛЬС»

5.1 Оцінка стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини із зон підвищеного радіаційного контролю за допомогою інформаційно-вимірювального комплексу «Кардіо-пульс»

Як було зазначене у попередніх розділах, ураження ССС при ДСТ обумовлено як первинними аномаліями розвитку серця та судин, так і вторинними функціональними порушеннями. Для виявлення прихованих змін з боку ССС та оцінки функції ендотелію поряд з загальноклінічним обстеженням та додатковим біохімічним дослідженням крові, у 109 дітей проведено інструментальне дослідження стану ССС з використанням ПАК «Кардіо-пульс». Отримані результати порівнювали з оцінкою стандартної 12-канальної ЕКГ. Серед обстежених за допомогою даної інноваційної методики у 76 (66,97 %) з них відзначені клінічні ознаки ДСТ. Серед них було 28 (39,19 %) хлопчиків та 45 (60,81 %) дівчаток, в групі дітей без ДСТ було 16 (44,45 %) хлопчиків і 20 (55,55 %) дівчаток. Середній вік дітей в даних групах становив $13,37 \pm 0,25$ р. та $13,58 \pm 0,37$ р. відповідно. Для обстеження за допомогою цієї методики обрані діти підліткового та препубертаного віку у зв'язку з особливостями її застосування та тому, що саме в цій групі дітей найбільш часто розгортаються прояви диспластико-асоційованих уражень ССС. Групу залучених до дослідження, обирали таким чином, щоб на момент обстеження гострих респіраторних вірусних інфекцій або загострення хронічної соматичної патології не було.

Фізикальний огляд дітей показав, що в жодної дитини з цієї групи не відзначено розширення меж серцевої тупості, послаблення серцевих тонів, патологічних шумів, набряків, ціанозу, збільшення розмірів печінки, підвищення артеріального тиску тощо. Вегето-судинна дистонія діагностована у 20 (27,4 %) дітей з проявами ДСТ та 7 (19,44 %) дітей без ДСТ. Ураження щитоподібної залози загалом встановлено у 65 (89,04 %) дітей з ДСТ (вузловий зоб у 4 дітей, нетоксичний дифузний зоб 1-го А ст. у 48 обстежених, 2-го ст. у 3 пацієнтів, хронічний аутоімунний тиреоїдит у 10 пацієнтів) та у 25 (69,44 %) дітей без ДСТ (нетоксичний дифузний зоб 1-го А ст. у 19 обстежених, 2-го ст. в 1 обстеженого, хронічний аутоімунний тиреоїдит — у 5 пацієнтів). Порушення толерантності до вуглеводів і передчасний статевий розвиток виявлено у 2 дітей з ДСТ та в 1 дитини без ДСТ; інсулінорезистентність— відповідно в 11 і 5 обстежених, дисфункцію гіпоталамуса у 17 і 9 дітей. При ДСТ, для якої більш притаманна астенична тілобудова, ожиріння 1-го ст. встановлено в цій групі в 7 пацієнтів, 2-го ст. в 11 обстежених, передожиріння у 3 дітей. За відсутності ДСТ ожиріння 2-го ст. зареєстровано у 6 дітей, 3-го ст. в 1 обстеженого, передожиріння у 4 дітей, надлишкову масу тіла у 3 пацієнтів. Хронічний гастрит і гастродуоденіт у стадії ремісії виявлено у 19 дітей з ДСТ та у 8 пацієнтів без ДСТ.

Оскільки діти під час обстеження не хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції, хронічна патологія була в стадії ремісії, показники загального розгорнутого аналізу крові не виходили за межі референтних значень. Проведений аналіз даних біохімічних досліджень показав, що в обстежених дітей з цієї групи суттєвих змін з боку ліпідного обміну не виявлено.

У 57 (78,08 %) дітей з ДСТ винайдені зміни на стандартній 12-канальній ЕКГ [проти 23 (63,88 %) дітей без ДСТ]. Серед них у 35 (47,94 %) обстежених з ДСТ відмічені помірні метаболічні порушення міокарда [без ДСТ - у 13 (36,11 %)].

Виявлені зміни були мінімальні, загалом мали функціональний характер та не були діагностично значущими для встановлення певної серцево-судинної патології. Так, синусова аритмія спостережена у 14 (51,85 %) хворих з ознаками ДСТ та у 7 (58,33 %) без ознак ДСТ; вкорочення інтервалу рQ не спостерігалось в жодного пацієнта; відзначене порушення внутрішньошлуночкової провідності у 4 (14,82 %) з проявами ДСТ та у 5 (41,66 %) пацієнтів без ознак ДСТ; прискорення атріо-вентрикулярної провідності спостерігалось у 2 (7,41 %) дітей з ознаками ДСТ та у 3 (25 %) без проявів ДСТ. Значні обмінні зміни в міокарді визначені під час оцінювання стандартної ЕКГ в 1 з обстежених пацієнтів з проявами ДСТ та в 1 пацієнта без ознак ДСТ. Однак помірні зміни виявлені досить часто: у 22 (81,48 %) дітей з ДСТ та в 11 (91,66 %) без ознак ДСТ. Блокаду правої ніжки пучка Гіса виявлено у 18 (66,66 %) обстежуваних з ознаками ДСТ та у 5 (41,66 %) пацієнтів без ознак ДСТ. Зазначена частота виявлених електрокардіографічних змін могла бути зумовлена вищеперерахованими ендокринологічними порушеннями, що притаманні дітям із зон радіаційного контролю.

Дані обстеження дітей за допомогою ІВМ ПКД були більш інформативні (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Показники варіабельності ритму серця за даними оцінювання ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД у дітей з та без ознак ДСТ

Показник, од. вимірювання	Значення показника в групі дітей		
	з ДСТ, M±m (n=73)	без ДСТ, M±m (n=36)	межі референтних значень
1	2	3	4
Оперативний контроль регуляції	80,96±5,79	82,42±7,06	70–90
ЧСС, уд. за 1 хв	78,96±10,85	76,75±8,69	70–90
SDNN, мс	59,37±18,99	64,58 ± 29,93	39-100

1	2	3	4
Індекс напруження	135,37±19,49	130,92±39,35	0–120
Триангулярний індекс	8,25±2,44	8,42±2,82	9–100
PNN50, %	25,37±3,41	38,5±7,26	9–100
PNN20, %	59,77±16,87	69,25±16,27	30–100
SDSD, мс	33,18±15,06	43,0±18,64	40–70
Стан резервів регуляції	71,11±8,77	64,58±8,44	70–100
Вегетативний баланс 1 (LF/HF)	1,41±0,2	0,88±0,17	1–3
Вегетативний баланс 2 (IBP)	194,59±23,65	189±48,28	100–350
Загальний рівень біоенергетики (TP)	2486,93±365,3	3448,7±892,35	1500–3000
Активність вазомоторного центру регуляції	34,85±2,63	30,92±3,89	0–37
Активність підкіркових рівнів регуляції	2,52±0,75	2,33±0,78	3,0
Ентропія	0,68±0,11	0,75±0,10	0,3–0,8
Фрактальний індекс	0,77±0,18	0,68±0,18	0,75–0,9
DFA	0,78±0,1	0,7±0,14	0,6–0,8
VLF, мс ²	795,21±110,87	946,62±281,13	500–750
LF, мс ²	826,62±138,11	997,7±346,68	250–700
HF, мс ²	864,95±190,39	1504,46±438,7	500–900
LFn, %	67,65±5,23	42,25±5,33*	45–65
HFn, %	47,57±2,95	57,75±3,32*	40–60
Інтегральні показники	79,78±1,54	81,58±1,93	76–100
Функціональний стан за Баєвським	3,52±0,25	3,17±0,31	0–2
Примітка. * різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p < 0,05).			

Більшість показників у групі дітей з ДСТ були невірогідно зниженими порівняно з групою дітей без ДСТ. За критеріями Стьюдента та χ^2 достовірно знижений показник HFn, що свідчить про порушення регуляції тону судин з боку парасимпатичного відділу ЦНС.

Отже, у дітей з ДСТ порушується функція ССС переважно за рахунок вегетативного дисбалансу завдяки підвищенню симпатичної регуляції.

Проведене оцінювання виявлених порушень ритму серця за даними ЕКГ, зареєстрованою за допомогою ІВМ ПКД, свідчила про наявні порушення серцевого ритму у 32 випадках (43,84 %) в групі дітей з ознаками ДСТ, що було вірогідно вище, ніж у дітей без ознак ДСТ (8,3 %). Таким чином, порівняно з даними стандартної 12-канальної ЕКГ, ПАК «Кардіо-пульс» виявило порушення серцевого ритму в 1,4 рази частіше.

Під час аналізу варіабельності серцевого ритму визначено, що в переважній більшості обстежених дітей з обох груп спостереження також переважав вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Комплексне оцінювання регуляції показало її несуттєве зниження: недостовірно більше відхилення від референтних значень отримані в групі дітей з ДСТ – $3,52 \pm 0,25$ (у дітей без ДСТ – $3,17 \pm 0,31$) переважно за рахунок вегетативного дисбалансу.

Оцінювання показників ЕКГ, зареєстрованої ІВМ ПКД, дозволила провести глибоке та всебічне вивчення метаболічних процесів у різних локусах серцевого м'яза. Отримані дані показали наявність помірних змін у міокарді в більшості дітей з ознаками ДСТ (у 74,8 % випадків) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Показники стану міокарда за параметрами ЕКГ, зареєстрованої ІВМ ПКД у дітей з- та без клінічних ознак ДСТ

Показник, од. вимірювання	Значення показника в групі дітей		
	з ДСТ, M±m (n=73)	без ДСТ, M±m (n=36)	межі референтних значень
1	2	3	4
Оперативний контроль за станом міокарда	$82,55 \pm 11,38$	$76,5 \pm 16,09$	75–100
Інтегральний показник форми ST–T у I відведенні	$84,85 \pm 11,71$	$78,17 \pm 16,73$	75–100
Зміщення сегмента ST через 0,08 с після точки J у I відведенні, мВ	$0,43 \pm 0,24$	$0,58 \pm 0,4$	–(0,7)–0,7

1	2	3	4
Симетрія зубця Т за співвідношенням максимальних похідних I відведення	0,26±0,01	0,65±0,03	0,45–0,7
Симетрія зубця Т за співвідношенням площ трикутників у I відведенні	1,68±0,28	1,4±0,16	1,46–1,66
Співвідношення площ p/QRS	0,29 ± 0,15	0,29 ± 0,18	0,25–0,45
Співвідношення площ R/p	5,56 ± 2,34	5,96 ± 2,77	3,5–7
Співвідношення площ Q/T	0,017 ± 0,38	0,042 ± 0,014	0,04–0,049
Співвідношення площ R/T	1,48 ± 0,65	1,59 ± 0,54	3–7
Співвідношення площ R/S	4,47 ± 2,81	8,63 ± 8,75	3–9
Підйом точки J над ізолінією, мВ	19,37±9,1	44,39±8,77	45–55
Індекс тривалості інтервалів ЕКГ	90,52 ± 6,46	88,42 ± 6,93	75–100
Індекс Макруза	2,23 ± 0,93	2,01 ± 0,5	1,1–1,6
Індекс стаціонарності за міокардом	96,55 ± 12,88	99,17 ± 0,39	75–100
Ознаки серцево-судинної недостатності за I відведенням	0,29 ± 0,15	0,29 ± 0,18	0,25–0,29
Комплексний показник стану міокарда за I відведенням	73,22 ± 4,85	69,83 ± 5,92	75–100
Індекс співвідношення фаз ЕКГ	33 ± 3,64	36,08 ± 5,36	75–100
$K1=(pQ+QT)/RR$	0,78 ± 0,13	0,7 ± 0,1	0,3–0,7
$K2=(QT-0,5QR)/(pQ+QT)$	0,72 ± 0,03	0,7 ± 0,02	0,3–0,7
Золоте січення	0,75 ± 0,3	1 ± 0,28	0,56–0,7
Стан резерву міокарда	65,88 ± 4,4	64,16 ± 6,12	75–100
Індекс амплітуд площин зубців ЕКГ у I відведенні	40,41 ± 1,01	38,66 ± 2,09	75–100
Амплітуда зубця р у I відведенні ,мВ	426,66 ± 81,1	700,92± 02,62*	0–125
Амплітуда зубця Q у I відведенні ,мВ	-55,29 ± 14,69	-16,25 ± 6,97*	-(14–24)
Амплітуда зубця R у I відведенні ,мВ	2112,1 ± 204,12	4077,25 ± 648,86*	3000–4000
Амплітуда зубця S у I відведенні ,мВ	-511,96 ± 287,2	-668,58 ± 130,1*	600–700

1	2	3	4
Амплітуда зубця Т у І відведенні, мВ	1593,15 ± 88,19	2607 ± 57,60*	225–350
Площа комплексу QRS у І відведенні, мВ·с	0,09 ± 0,01	0,13 ± 0,01*	0,12–0,13
Площа зубця Т у І відведенні, мВ·с	63,28 ± 3,59	102,88 ± 4,38*	75–100
Примітка. * різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p < 0,05) (оцінка за критерієм Манна-Уїтні).			

Як видно з табл. 5.2, більшість показників у групі дітей з ДСТ мали тенденцію до зниження порівняно з групою дітей без ДСТ. Достовірно зменшені були площі зубця Т та комплексу QRS у І відведенні, амплітуди зубців Т, R, S та р у І відведенні. Суттєві порушення амплітуди зубця р у І відведенні та ознаки асиметрії зубця Т свідчили про наявність незначних кардіометаболічних змін, які більш виражені були у дітей з ДСТ. Показник симетрії зубця Т за співвідношенням максимальних похідних у І відведенні був найбільш значно знижений у пацієнтів з ознаками ДСТ порівняно з референтними значеннями. Асиметрія зубця Т у І відведенні у дітей з ДСТ могла розглядатися як прогностично несприятливий чинник подальшого розвитку патології міокарда.

Спостерігалось зниження індексу амплітуд площин зубців ЕКГ у І відведенні та помірне зменшення індексу співвідношення фаз ЕКГ порівняно з нормативними значеннями в обох групах, що, на нашу думку, було обумовлено високою частотою виявлень дисметаболічних змін у міокарді.

Оперативний контроль стану міокарда був у межах референтних значень в обох групах спостереження.

Лише у 6 (8,3 %) хворих з ознаками ДСТ індекс стаціонарності міокарда не відповідав нормі. Ознаки серцево-судинної недостатності за І відведенням не виявлені в обох групах спостереження. Показник не виходив

за межі референтних значень у 21 (28,77 %) дітей з ДСТ та у 17 (47,22 %) дітей без ДСТ.

Золоте січення було відхилене від норми в 5 (18,51 %) випадках та в 1 (8,3 %) випадку з та без ознак ДСТ відповідно.

Комплексний показник стану міокарда в межах нормальних значень був лише у 32 обстежених пацієнтів (44,84 %) з проявами ДСТ та у 9 (25 %) без проявів ДСТ, що вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялося. У 36 (49,31 %) пацієнтів з ознаками ДСТ мало місце його значне порушення, у 2 – незначні. Зазначене свідчило про велику кількість чинників, які потенційно мають негативний вплив на ССС.

Індекс Макруза відповідав референтним значенням серед дітей з ДСТ лише у 14 (19,17 %) випадках та у 6 (16,66 %) без ДСТ.

Середні показники стану резерву міокарда в жодному випадку не відповідали нормі, цей показник був значно знижений у 49 (67,12 %) дітей з ДСТ та у 17 (47,22 %) дітей без ДСТ; помірно знижений у 18 (24,66 %) дітей ДСТ та у 13 (36,11 %) обстежених без клінічних ознак ДСТ, що свідчило про більш виражені зміни рівня адаптації в дітей з ДСТ.

Узагальнюючи результати аналізу регуляції функцій серця за даними ЕКГ, зареєстрованої ІВК ПКД у дітей із зони радіаційного контролю, можна відзначити, що приховані порушення різного ступеня виразності спостерігались як у дітей з ДСТ, так і в дітей без ДСТ, але в дітей з ДСТ вони більш виражені, особливо у пацієнтів підліткового віку, що потребує проведення додаткових профілактичних заходів. Виявлення змін у дітей без ДСТ могло свідчити, що вплив іонізуючого випромінювання в процесі онтогенезу є незалежним чинником порушень стану ССС у дітей.

Під час оцінювання психоемоційного індексу за результатами проведеного аналізу нормальний показник за Машиним (1) виявлений у 32 (43,85 %) дітей з ДСТ та у 21 (58,33 %) дітей без ДСТ. В 26 (35,62 %) випадках з групи ДСТ та у 9 (25 %) випадках з групи без ДСТ відзначено загальне напруження (індекс дорівнював 2); у 15 (20,55 %) пацієнтів з ДСТ

та у 6 (16,6 %) дітей без ДСТ – значне нервово-емоційне збудження (індекс Машина 3 та більше), що свідчило про частіші психоемоційні порушення при ДСТ.

Виявлені зміни в дітей без ДСТ свідчать про потенційний вплив інших чинників, крім ДСТ, на стан ССС: зона мешкання, наявність хронічної патології, вторинних метаболічних порушень. Тому було проаналізовано інші чинники, які могли впливати на порушення в міокарді обстежених дітей.

Проведений кореляційний аналіз виявив у цій групі обстежених зв'язок між наявністю хронічного компенсованого тонзиліту та показником оперативного контролю регуляції ($r=0,69$), інтегральним показником форми S–T у I відведенні ($r=0,68$), а також виявив зворотну залежність між активністю вазомоторного центру й наявністю хронічного тонзиліту ($r=-0,56$). Отримані дані підтверджують, що інтоксикаційний синдром при хронічному тонзиліті в дітей суттєво впливає на стан ССС.

Виявлені взаємозв'язки між ожирінням та LF ($r=0,75$), симетрією зубця T за співвідношенням максимальних похідних ($r=-0,519$) і площин трикутників у I відведенні ($r=0,53$), індексом амплітуд площин у I відведенні ($r=0,51$), золотим січенням ($r=0,519$) та площею зубця T у I відведенні ($r=-0,504$). Це свідчить, що ожиріння, сприяючи активації симпатичної нервової системи, призводить не лише до підвищення постнавантаження на міокард, а й сприяє погіршенню перфузії, розвитку кардіометаболічних порушень і є незалежним чинником порушень ССС.

Виявлені кореляційні зв'язки між хронічним ринітом та LF ($r=0,75$), симетрією зубця T за співвідношенням максимальних похідних ($r=-0,51$) та площин трикутників у I відведенні ($r=0,53$), індексом амплітуд площин у I відведенні ($r=0,51$).

Отримані дані засвідчили, що анемія мала значний вплив на показники ЕКГ за даними ПАК «Кардіо-пульс». Так, виявлені взаємозв'язки між рівнем гемоглобіну та VLF ($r=0,56$), амплітудою зубця T ($r=0,67$) та зубця S ($r=-0,53$) у I відведенні, індексом співвідношення фаз ЕКГ ($r=0,52$); а також між рівнем

еритроцитів у загальному аналізі крові і зміщенням сегмента S–T у I відведенні ($r=0,62$); VLF ($r=0,63$), оперативним контролем за станом міокарда ($r=0,57$), інтегральним показником форми S–T у I відведенні ($r=0,56$), співвідношенням площин p/QRS ($r=0,52$), ознаками серцево-судинної недостатності за I відведенням ($r=0,51$). Це свідчить про те, що запальні процеси в носоглотці та насиченість киснем крові чинять суттєвий вплив на процеси метаболізму, насамперед завдяки змінам трансмембранного транспорту іонів, що може додатково порушуватися при ДСТ.

Виявлені і кореляційні зв'язки між наявністю нетоксичного дифузного зоба та показниками вегетативного балансу 1 ($r=0,57$), LFn ($r=0,61$), HFn ($r=-0,61$). Проведений кореляційний аналіз виявив також кореляційну залежність між рівнем ТТГ та PNN 20 % ($r=0,52$), PNN 50 % ($r=0,504$), DFa ($r=-0,51$), LFn ($r=-0,58$), HFn ($r=0,58$). Отримані дані при оцінюванні ІВК ПКД у дітей показали наявність незалежного від ДСТ впливу порушень функції щитоподібної залози на функціональний стан та резервні можливості міокарда. Отже, підтверджено вплив наявних ендокринних порушень, які притаманні дітям із зон радіаційного контролю, на метаболізм міокарда.

Оскільки ендокринні порушення, навіть субклінічні, призводять до змін обміну речовин у всіх тканинах, а найбільш значущими для ССС є зміни в ліпідному обміні, проведено оцінювання залежності його показників і показників ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс».

Кореляційний аналіз виявив численні кореляційні взаємозв'язки: між рівнем β -ліпопротеїдів та оперативним контролем за станом міокарда ($r=-0,59$), інтегральним показником форми ST–T у I відведенні ($r=-0,58$), станом резерву міокарда ($r=0,54$), індексом співвідношення фаз ЕКГ ($r=-0,768$), амплітудою зубця S у I відведенні ($r=0,54$), співвідношенням площі p/Q ($r=0,56$), RS ($r=-0,509$), співвідношенням площин R/P ($r=0,69$), Q/T ($r=0,76$), індексом стаціонарності міокарду ($r=0,76$), ознаками серцево-судинної недостатності за I відведенням ($r=-0,51$); між рівнем холестерину та

амплітудою зубців R ($r=0,62$), площею комплексу QRS ($r=0,51$), зубця T у I відведенні ($r=0,51$), співвідношенням площин p/QRS ($r=-0,505$), співвідношенням R/P ($r=0,63$), СН у I відведенні ($r=-0,51$); між рівнем тригліцеридів та показником оперативного контролю регуляції ($r=-0,59$), ЧСС ($r=0,812$), SDNN ($r=-0,57$), індексом напруження ($r=0,95$), триангулярним індексом ($r=0,72$), вегетативним балансом 2 ($r=0,87$), оперативним контролем стану міокарда ($r=-0,55$), інтегральним показником S–T ($r=-0,54$), K1 ($r=0,801$), золотим січенням ($r=-0,703$), станом резерву міокарда ($r=0,517$), індексом тривалості інтервалів ЕКГ ($r=0,603$), індексом Макруза ($r=-0,57$), індексом стаціонарності міокарда ($r=0,76$). Отримані дані підтверджують негативний вплив порушень ліпідного обміну на функціональний стан ССС.

Проаналізовані показники пульсової хвилі в обстежених групах дітей (табл. 5.4). Загалом порушення судинного тону, виявлені за допомогою ІВК ПКД, зареєстровані майже з однаковою частотою в дітей з ДСТ (81,48%) та без ДСТ (75 %), що на 9,48 % частіше порівняно з даними РЕГ.

Таблиця 5.3

Показники пульсової хвилі за ІВК ПКД у дітей з- та без ознак ДСТ

Показник, вимірювання	одиниці	Значення показника в групі дітей		
		з ДСТ ($M \pm m$) n = 73	без ДСТ ($M \pm m$) n = 36	межі референтних значень
1		2	3	4
АПХ1, мВ		4409,12± 651,2	2828,75±404,6*	2000–3000
АПХ2, мВ		4409,12± 651,2	2828,75± 824,6	2000–3000
АДХ1, мВ		2542,29± 354,6	1380,75±307,9*	1000–2000
АДХ2, мВ		2542,29± 354,6	1380,75± 407,9	1000–2000
ВІ 1, мВ		2637,56± 371,8	1606,92±61,8*	1000–1500
ВІ 2, мВ		2637,56± 371,8	1606,92±501,8	1000–1500
ІДХ1, мВ		75,22±15,25	52,66±4,51	63–73
ІДХ2, мВ		61,7±1,7	57,92±3,24	63–73
ТАФ1, мс		336,37±16,01	330,75±9,63	300–350
ТАФ2, мс		341,18±8,07	343,5±7,47	300–350
ТДФ1, мс		392,07± 17,77	421,92 ± 23,52	400– 500
ТДФ2, мс		401,33±13,76	414,5±20,55	400– 500

1	2	3	4
ТФВ1, мс	728,44 ± 30,55	752,66 ± 21,56	700–1000
ТФВ2, мс	742,51±18,04	758±21,36	700–1000
ІВХ1, %	71,41±1,11	76,25±1,68	70–100
ІВХ2, %	74,18±0,99	76,66±0,96	70–100
ЧН1, мс	206,96 ±13,71	176,16±8,07	150–200
ЧН2, мс	191,56±8,77	176,25±7,95	150–200
ТС1, мс	430,37±16,52	437,16±7,5	400–500
ТС2, мс	429,41±8,22	441,83±12,85	400–500
ТД1, мс	298,07±16,81	315,5±16,67	250–350
ТД2, мс	313,11±11,86	316,16±18,11	250–350
ЧВХ1, мс	223,41±10,25	261±13,87	200–250
ЧВХ2, мс	237,407±6,96	265,56±8,67	200–250
Примітка. * різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p < 0,05) (оцінка за критерієм Манна-Уїтні).			

Як видно з табл. 5.3, за оцінкою ІВК ПКД у дітей з ДСТ відмічене вірогідне збільшення амплітуд пульсової і дикротичної хвилі майже вдвічі.

Не виявлено достовірної різниці між рештою показників в групі дітей з- та без ДСТ, хоча проводили розрахунки як параметричними, так і не параметричними методами.

Проведена рангова оцінка показників варіабельності ритму серця, стану міокарду та пульсової хвилі за величиною стандартизованого розміру клінічного ефекту, обумовленого наявністю ДСТ (перший ранг – найбільш чутливий показник за величиною його зміни до наявності ДСТ, збільшення рангу свідчило про зниження чутливості показника до даної патології), отримані найбільш значущі результати якої наведені в табл. 5.4.

Як видно з таблиці 5.4, оцінка стандартизованого розміру клінічного ефекту показала, що наявність ДСТ у дитини найбільше сприяє зниженню показників RMSSD, HF_n, амплітуд зубців р, Q, R та Т, площі зубця Т та комплексу QRS у I відведенні, а також підйому точки J над ізолінією.

Поряд з цим спостерігається зростання зміщення сегменту ST через 0,08 с після точки J у відведенні I. Отримані результати свідчать, що

наявність ДСТ у дитини є незалежним чинником розвитку кардіометаболічних порушень.

Таблиця 5.4

Найбільш значущі показники варіабельності ритму серця, стану міокарду та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ ІВК ПКД «Кардіо-пульс» у дітей з- та без ознак ДСТ із зони радіаційного контролю, дітей, що мешкають поза зоною радіаційного контролю, та оцінка стандартизованого розміру клінічного ефекту залежного від наявності ДСТ

Показник, од. виміру	Значення показнику в групі дітей (M±m)			Стандартизован ий розмір клінічного ефекту залежно від ДСТ (95% ДІ)	Ранг
	з ознаками ДСТ з зони радіаційного контролю (n=73)	без ознак ДСТ з зони радіаційного контролю (n=36)	здорові, що мешкають поза зоною (n=36)		
1	2	3	4	5	6
RMSSD, мс	53,51±3,63*	68,25±2,37	85,23±3,22	4,47 -(5,18-3,76)	7
LFn, %	67,65±5,23*	42,2±5,33	39,56±5,12	4,8 (4,06-5,54)	4
HFn, %	47,57±2,95*	57,75±3,32	64,87±3,15	-3,29 -(3,88-2,7)	11
АПХ1, мВ	4409,1±651,2*	2828,75±404,6	2412±387,51	2,7 (2,17-3,23)	16
АДХ1, мВ	2542,3±354,6*	1380,75±307,9	1190±301,98	3,39 (2,78-4)	10
ВІ, мВ	2637,56±371*	1606,92±261,8	1498±227,76	3,01 (2,44-3,58)	14
Амплітуда зубця р у І відведенні, мВ	426,66±81,1*	700,92±102,65	789,14±87,67	-3,07 -(3,64-2,5)	12

1	2	3	4	5	6
Амплітуда з. Q у І в., мВ	-55,29±14,69*	-16,25±6,97	-14,06±7,53	-3,05 -(3,62-2,48)	13
Амплітуда з. R у І в., мВ	2112,1±204,1*	4077,25± ±648,86	4598±456,88	-4,79 -(5,53-4,05)	5
Амплітуда з. S у І в., мВ	-511,96±287*	-668,58±130,1	-699,67±145,62	0,63 (0,22- 1,04)	17
Амплітуда з. T у І в., мВ	1593,15±88,2*	2607±57,6	2875±65,19	-12,66 -(14,38- 10,94)	1
Площа з. T у І в., мВ·с	63,28±3,59 *	102,88±4,38	103,35±4,31	-10,17 -(11,58- 8,76)	2
Підйом т. J, мВ	19,37±9,1*	44,39±8,77	45,32±8,51	-2,76 -(3,31-2,21)	15
Зміщення ST через 0,08 с після т. J у в. І, мВ	0,32±0,02*	0,46±0,06	0,44±0,05	-3,65 - (4,28-3,02)	9
Площа QRS у в. І, мВ·с	0,09±0,01*	0,13±0,01	0,13±0,01	-3,97 - (4,64-3,3)	8
Тривалість QT, мс	0,44±0,002*	0,42±0,007	0,42±0,06	4,59 (3,86- 5,32)	6

Примітка: *- значення показнику вірогідно відрізняється (p<0,05) у порівнянні з показником у групі дітей без ДСТ; з. – зубець ЕКГ, в. – відведення, т.– точка.

За проведеним ранговим аналізом, найбільше значення щодо виявлення ранніх диспластико-асоційованих змін у міокарді мають оцінка амплітуди та площі зубця Т у І відведенні та оцінка ступеню симпатикотонії за LFn.

Також отримані дані свідчать про збільшення тривалості інтервалу QT у дітей з ДСТ, що означає подовження електричної систоли серця та зменшення компенсаційних можливостей його відновлення.

На рис. 5.1 наведені абсолютні значення показників стандартизованого розміру клінічного ефекту без врахування динаміки (зниження чи підвищення) для порівняльної чи рейтингової оцінки чутливості показників до наявності ДСТ. Як видно з рис. 5.1, максимально чутливими щодо розвитку патологічних змін при ДСТ також були значення амплітуди та площі зубця Т у І відведенні.

Проведений аналіз виявив кореляційний зв'язок між наявністю дифузного зоба та АПХ1 ($r=-0,611$), АДХ1 ($r=0,63$) та ВІ1 ($r=0,63$), між вмістом ТТГ та ТДФ1 ($r=-0,51$), які свідчили що порушення регуляції судинного тону при недостатній функції щитоподібної залози, яке більшою мірою впливає на пульсове кровонаповнення досліджуваної ділянки і порушення співвідношення обсягів припливу артеріальної крові й відтоку венозної крові в момент максимального розтягнення судини.

За отриманими даними, ожиріння також сприяє змінам стану мікроциркуляції судинного русла, що призводить до порушення пульсової хвилі (з ТАФ1 $r=0,55$, з ТПВ1 $r=0,52$, з ЧН1 $r=0,58$, з ТС1 $r=0,5$) у групі дітей з ДСТ. У групі дітей без ДСТ такої тенденції не спостерігається. Це свідчить про те, що ожиріння при ДСТ є більш небезпечним чинником розвитку вторинних судинних порушень.

Гіпоксія також призводить до вазоконстрикції за даними показниками, що зумовлює порушення скорочувальної здатності судин та їхньої еластичності [виявлено взаємозв'язок між показником рівня еритроцитів крові та ІВХ1 ($r=0,59$), ЧН1 ($r=-0,64$), ТД2 ($r=0,55$); між показником рівня гемоглобіну та ТАФ1 ($r=-0,68$), ТДФ1 ($r=0,6$), ІВХ1 ($r=0,61$), ЧН1 ($r=-0,73$)].

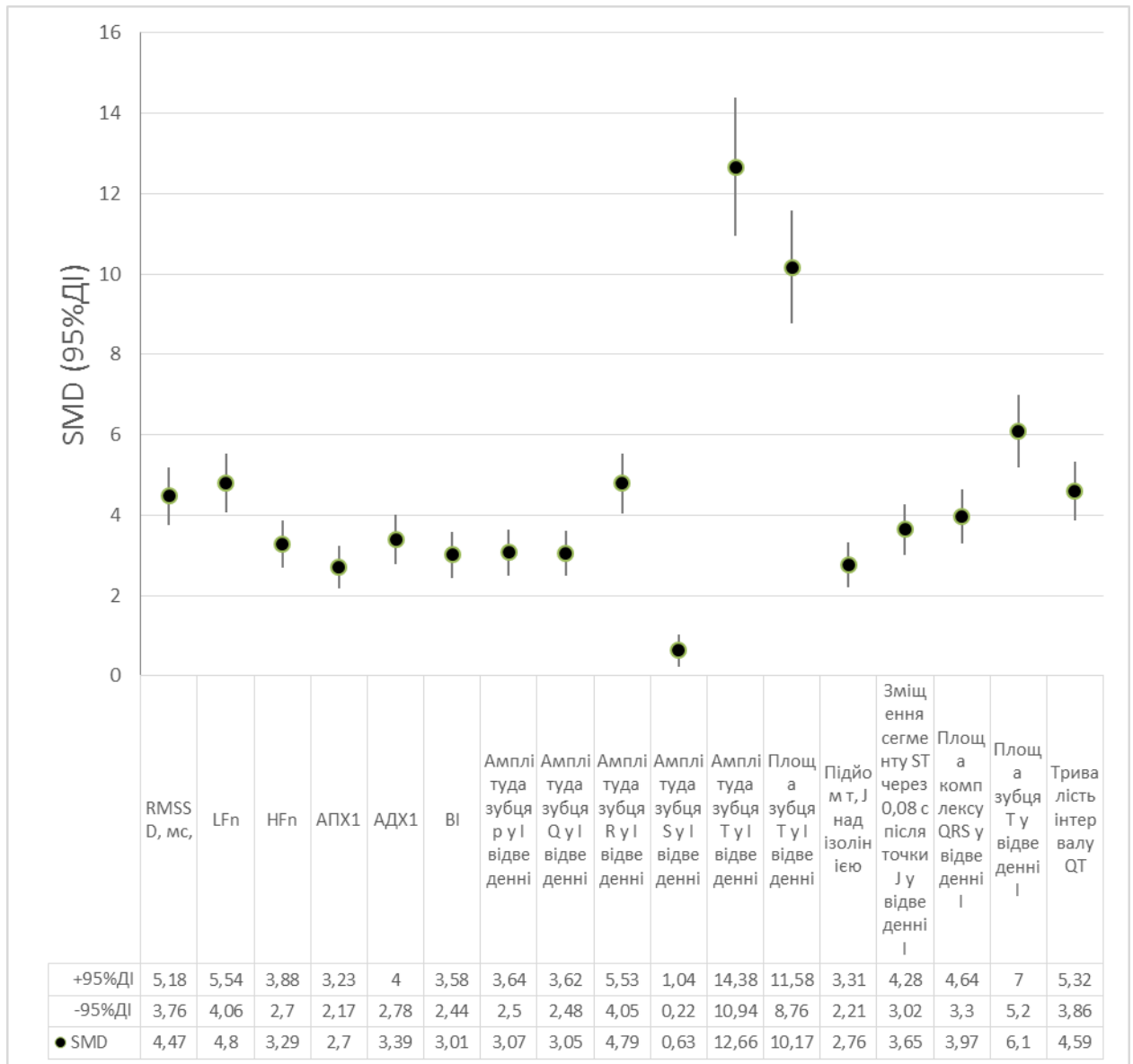


Рис. 5.1. – Оцінка впливу наявності клінічних ДСТ у дитини на показники електричної активності серця та судин, зареєстровані ПАК «Кардіо-пульс П»

Навіть незначні зміни ліпідного обміну можуть погіршувати функціонування судин. Проведений аналіз показав наявність взаємозв'язків між вмістом тригліцеридів та АПХ2 ($r=0,55$), АДХ2 ($r=0,52$), ВІ2 ($r=0,52$), більш щільні в групі дітей з ДСТ [з АПХ2 $r=0,77$ ($p<0,05$), з АДХ2 $r=0,79$ ($p<0,05$)]; між вмістом тригліцеридів ВІ1 ($r=0,54$), ТД1 ($r=-0,59$), ТС2 ($r=-0,54$), ТС1 ($r=-0,55$), ТПХ2 ($r=-0,68$), ТПХ ($r=0,07$), ТДФ2 ($r=-0,53$), ТДФ1 ($r=-0,57$),

ВІ2 ($r=0,81$), ТАФ2 ($r=-0,67$); між показником рівня холестерину в крові та АПХ1 ($r=-0,53$).

Отримані дані свідчать про взаємообумовленість порушень обміну речовин і порушень судинного тонуусу, які значно погіршуються при ДСТ. Зазначене потребує проведення їх поглибленого аналізу.

5.2 Особливості взаємозв'язків між показниками функціонального стану серцево-судинної системи та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей з дисплазією сполучної тканини

Під час проведення кореляційного аналізу були оцінені всі доступні нам електрофізіологічні параметри за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» та всі визначені значущі для розвитку уражень з боку ССС біохімічні та окремі імунологічні показники, результати аналізу наведені в таблиці 5.5.

Як видно з табл. 5.5, вміст глюкози, холестерину, ліпопротеїдів та тригліцеридів сироватки крові, а також активність трансаміназ, α -амілази в усіх обстежених дітей відповідали нормальним значенням.

Виявлений зворотній нещільний взаємозв'язок між активністю ЛФ в сироватці крові та амплітудою зубців Q та S ЕКГ за даними оцінки ПАК «Кардіо-пульс», що свідчило про потенційно спільні механізми розвитку порушень мінерального обміну та електрофізіологічних порушень у дітей, які опосередковуються кальцій-залежними механізмами.

Проведений кореляційний аналіз (табл. 5.5) показав, що найбільш тісні зв'язки існують між вмістом вітаміну Д в сироватці крові дітей та показниками оцінки ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс» (SDNN, RMSSD, індекс напруження, триангулярний індекс та інші), які відображають вегетативну регуляцію функціонування міокарду.

Кореляційні зв'язки (значення r) між електрофізіологічними параметрами стану ССС, біохімічними та імунологічними показниками в обстежених дітей

Показники ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Біохімічні, ендокринологічні показники																
	LA	NO	вD	Г	АСГ	АЛП	ХС	ТГ.	β-ЛП	ЛФ	α-a	ТТГ	FT4	aTPO	aTTГ	ЦК ₁	ЦК ₂
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Оперативний контроль регуляції	0,048	0,213	0,345	0,099	-0,048	-0,095	0,041	0,153	0,077	0,017	0,146	0,218	0,052	0,111	0,056	-0,104	-0,184
ЧСС, уд. за 1 хв	0,197	0,188	0,503	0,038	0,069	0,082	0,166	0,097	0,093	0,220	0,072	0,092	0,049	0,089	0,071	0,031	0,002
SDNN,мс	0,251	0,152	0,905	0,066	-0,054	-0,166	-0,157	-0,060	-0,083	-0,084	0,120	0,014	0,022	-0,028	0,080	-0,205	-0,069
RMSSD,мс	0,269	0,138	0,918	0,036	-0,022	-0,127	-0,206	-0,067	-0,122	-0,054	0,123	-0,030	0,047	-0,031	0,107	-0,161	-0,001
Індекс напруження	-0,226	-0,261	-0,894	-0,111	0,095	0,263	0,030	-0,071	0,016	0,124	-0,139	-0,075	0,065	-0,065	-0,027	0,240	0,211
Триангулярний індекс	-0,279	-0,196	-0,929	-0,122	0,008	0,143	-0,017	0,042	0,073	0,110	-0,128	-0,001	0,049	0,013	-0,007	0,213	0,138
PNN50,%	0,289	0,236	0,833	0,055	0,037	-0,085	-0,142	-0,102	-0,150	-0,066	0,153	-0,030	0,021	-0,003	0,145	-0,148	-0,063
PNN20,%	0,304	0,233	0,757	0,047	0,033	-0,083	-0,100	-0,079	-0,103	-0,077	0,189	0,002	-0,001	0,023	0,060	-0,107	-0,055
SDSD, мс	0,258	0,078	0,877	0,029	0,038	0,129	0,210	0,041	0,081	0,037	0,115	0,023	0,081	0,049	0,099	0,162	0,001
Стан резерву регуляції	-0,163	-0,113	-0,891	0,072	-0,057	0,015	0,204	0,082	0,162	-0,007	-0,071	0,052	-0,006	0,048	-0,059	0,033	-0,100
Вегетивний баланс 1 (LF/HF)	-0,190	-0,061	-0,289	0,079	-0,133	-0,080	0,087	0,158	0,093	0,012	-0,030	0,095	-0,032	0,096	0,003	-0,020	-0,031
Вегетивний баланс 2 (IBP)	-0,219	-0,248	-0,916	-0,127	0,083	0,245	0,006	-0,070	0,011	0,077	-0,150	-0,088	0,030	-0,060	-0,031	0,286	0,255

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Активність вазомоторного центру регуляції	-0,145	-0,384	-0,720	0,066	-0,047	0,020	0,329	-0,100	0,207	0,094	-0,014	0,088	0,011	0,164	-0,063	0,149	0,027
Активність підкіркових центрів регуляції	-0,264	-0,290	-0,753	0,125	-0,109	-0,084	0,312	0,012	0,184	0,124	-0,017	0,057	-0,018	0,126	-0,081	0,035	0,007
Ентропія	0,330	0,210	0,552	0,000	0,065	-0,062	-0,101	-0,106	-0,118	-0,118	0,174	0,030	-0,021	0,092	0,051	-0,059	0,008
Фрактальний індекс	0,133	0,010	-0,499	-0,029	0,116	0,092	-0,027	0,004	0,044	0,047	0,000	0,113	-0,068	0,126	0,100	-0,041	0,054
DFA	-0,096	-0,343	-0,790	0,057	-0,028	-0,035	0,229	-0,055	0,124	-0,010	-0,082	0,004	-0,028	0,021	-0,163	0,172	-0,002
VLF, мс ²	0,148	-0,164	0,276	0,226	-0,092	-0,108	0,141	-0,129	0,111	0,093	0,087	0,025	0,049	0,010	-0,078	0,065	-0,047
LF, мс ²	0,232	0,178	0,793	0,056	0,003	0,140	0,181	0,015	0,029	0,030	0,047	0,068	0,089	0,072	0,016	0,094	0,015
HF, мс ²	0,141	0,116	0,737	0,026	-0,034	-0,139	-0,280	0,015	-0,154	0,025	0,047	-0,028	0,001	-0,060	0,081	-0,202	0,087
LFn, %	-0,129	-0,060	-0,361	0,161	-0,149	-0,083	0,117	-0,056	0,003	-0,001	-0,019	-0,004	-0,053	-0,015	-0,096	0,007	-0,007
HFn, %	0,092	0,095	0,361	-0,086	0,134	0,075	-0,142	-0,105	-0,150	0,003	0,059	-0,054	-0,033	-0,076	0,018	-0,022	0,021
Інтегральні показники	-0,278	-0,128	-0,452	-0,032	-0,108	-0,180	0,190	-0,017	0,130	-0,090	0,078	0,036	-0,114	0,146	-0,052	0,071	0,010
Функціональний стан за Баєвським	0,324	0,143	0,434	0,001	0,042	0,100	-0,180	0,022	-0,124	0,084	-0,065	-0,044	0,110	-0,184	0,051	-0,034	-0,043
Комплексний показник регуляції	0,139	0,013	0,809	0,099	0,070	0,044	0,198	0,118	0,166	0,013	0,015	0,131	0,003	0,093	0,036	0,005	0,149
ЧСС, уд. за 1 хв	0,197	0,188	0,503	0,038	0,069	0,082	0,166	0,097	0,093	0,220	0,072	0,092	0,049	0,089	0,071	0,031	0,002
Оперативний контроль за станом міокарду	0,403	0,160	-0,181	-0,090	-0,098	-0,026	-0,018	-0,144	-0,108	-0,028	-0,070	-0,041	0,059	-0,003	0,029	-0,040	-0,011
Зсув сегменту ST над ізолінією, мВ	-0,275	0,201	-0,294	0,116	0,008	0,047	0,021	0,120	0,041	0,099	-0,114	-0,221	0,070	-0,143	-0,018	-0,023	-0,176
Висота зубця T над ізолінією, мВ	0,038	0,304	0,206	0,093	0,066	-0,120	-0,188	-0,144	-0,309	-0,106	-0,016	-0,228	-0,006	-0,199	-0,171	-0,225	0,012

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Симетрія зубця Т за відношенням до максимальних похідних	-0,009	-0,022	-0,165	0,082	-0,275	-0,213	0,013	-0,003	0,181	0,115	0,017	0,103	-0,069	0,104	0,039	-0,089	-0,192
Симетрія зубця Т за відношенням площ трикутників	0,134	0,150	-0,479	-0,156	0,018	0,010	-0,067	-0,006	-0,112	-0,104	-0,083	-0,115	0,062	-0,022	-0,102	0,132	0,195
Індекс співвідношення фаз ЕКГ	0,348	0,152	-0,500	0,112	-0,212	-0,186	-0,121	-0,045	-0,039	-0,050	-0,114	-0,031	0,111	0,063	0,091	0,125	0,057
К1	-0,209	-0,196	-0,550	0,062	0,085	0,094	0,181	0,074	0,091	0,173	-0,100	0,128	0,005	-0,112	-0,091	0,057	0,022
К2	0,075	-0,020	0,001	-0,032	0,023	-0,174	-0,049	0,105	-0,104	-0,029	0,114	0,180	-0,107	0,145	-0,030	-0,084	0,104
Золоте січення	0,180	0,219	0,511	-0,059	-0,066	-0,009	-0,174	-0,112	-0,101	-0,142	0,059	-0,184	0,020	0,064	0,079	-0,042	-0,027
Стан резерву міокарду	-0,253	-0,286	-0,410	-0,003	-0,093	0,067	0,207	0,153	0,189	-0,145	-0,009	0,053	0,151	-0,044	0,070	-0,011	-0,050
Індекс амплітуд і площ зубців у I відведенні	-0,293	-0,111	-0,103	0,147	0,109	0,156	0,252	0,242	0,224	-0,101	0,182	0,096	0,024	0,012	0,061	0,079	0,058
Амплітуда зубця Р, мВ	0,090	0,001	0,045	0,042	0,117	-0,040	-0,049	0,095	0,170	0,183	-0,026	-0,116	0,053	-0,057	-0,217	-0,116	-0,147
Амплітуда зубця Q, мВ	0,002	0,109	0,013	0,058	-0,142	-0,095	-0,140	0,125	-0,036	-0,438	-0,140	-0,068	0,003	-0,129	-0,294	-0,097	0,026
Амплітуда зубця R, мВ	-0,243	-0,058	-0,250	-0,067	0,110	0,253	0,134	0,264	0,258	0,209	0,027	0,053	0,007	0,031	0,167	0,035	-0,161
Амплітуда зубця S, мВ	0,029	-0,343	-0,636	-0,111	-0,059	-0,059	0,093	0,069	-0,040	-0,252	-0,099	0,134	0,160	0,047	0,008	-0,191	-0,129
Амплітуда зубця Т, мВ	-0,243	0,298	-0,124	0,088	0,216	0,052	-0,026	0,274	-0,002	0,072	0,006	-0,164	0,001	-0,253	-0,089	-0,224	-0,265
Площа зубця Р, мВ·с	0,201	0,216	0,028	0,120	0,137	0,101	0,159	0,118	0,141	0,031	0,011	0,023	0,032	0,059	0,026	0,021	0,034
Площа комплексу QRS, мВ·с	-0,148	-0,001	-0,405	-0,128	0,013	0,259	0,030	0,191	0,128	0,129	-0,101	-0,056	0,056	0,021	0,225	0,004	-0,222
Площа зубця Т, мВ·с	-0,249	0,331	-0,047	0,140	0,188	0,022	-0,020	0,239	-0,010	0,049	-0,004	-0,197	-0,042	-0,226	-0,095	-0,216	-0,257

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Відношення площин P/QRS	0,166	-0,025	0,517	0,274	0,083	-0,209	-0,067	-0,184	-0,106	-0,060	0,021	-0,059	-0,062	-0,016	-0,171	-0,075	0,072
Відношення амплітуд зубців R/P	-0,236	-0,047	-0,156	0,019	0,027	0,254	0,188	0,244	0,177	0,094	0,041	0,118	-0,008	0,105	0,384	0,020	-0,189
Відношення амплітуд зубців Q/R	-0,005	-0,085	0,020	-0,063	0,180	0,053	0,146	-0,135	0,001	0,461	0,123	0,059	-0,006	0,095	0,221	0,106	-0,020
Відношення амплітуд зубців R/T	-0,063	-0,258	-0,061	-0,045	-0,042	0,238	0,143	0,059	0,285	0,164	0,014	0,192	0,043	0,286	0,292	0,158	-0,016
Відношення амплітуд зубців R/S	-0,199	-0,087	-0,574	0,117	-0,059	0,037	-0,061	0,246	0,077	0,014	-0,001	0,072	0,067	-0,031	-0,076	-0,039	0,019
Підйом точки J над ізолінією, мВ	0,017	-0,058	-0,618	-0,153	-0,097	0,019	-0,050	0,192	-0,007	-0,222	-0,252	-0,004	0,217	-0,069	-0,009	-0,091	-0,100
Індекс тривалості інтервалів ЕКГ	-0,148	-0,293	-0,502	-0,065	-0,191	-0,054	0,097	0,012	0,136	-0,100	-0,140	-0,003	0,156	-0,075	0,012	-0,053	-0,087
Тривалість зубця Р, мс	-0,129	0,162	-0,044	-0,011	-0,094	0,045	-0,055	-0,009	0,111	0,059	-0,071	-0,064	-0,183	-0,090	0,039	-0,096	-0,193
Тривалість зубця Q, мс	-0,150	-0,022	0,099	-0,043	0,214	0,137	0,070	-0,100	-0,044	0,100	0,139	0,098	0,013	0,175	0,213	0,017	-0,165
Тривалість зубця S, мс	-0,001	0,030	0,587	0,008	0,103	-0,003	0,003	-0,023	0,018	0,045	0,046	0,003	-0,059	-0,006	-0,017	0,029	0,058
Тривалість сегменту PQ, мс	-0,084	-0,079	-0,186	0,090	-0,051	0,129	0,061	-0,061	0,116	0,001	-0,175	-0,110	0,042	-0,215	-0,072	0,116	0,007
Тривалість комплексу QRS, мс	0,118	-0,230	0,493	0,050	-0,159	-0,065	0,174	-0,032	0,273	0,000	0,000	0,489	0,084	0,876	0,135	0,000	0,000
Тривалість сегменту QT, мс	0,106	0,098	0,425	0,019	0,026	-0,103	-0,168	-0,053	-0,176	-0,255	0,067	0,063	-0,180	0,092	0,014	0,007	0,080
Тривалість інтервалу QT, мс	-0,159	-0,174	-0,421	0,082	0,121	-0,034	0,068	0,074	-0,044	-0,035	-0,011	0,250	-0,173	0,006	-0,072	0,054	0,098
Тривалість QTcF, мс	-0,064	-0,087	-0,099	0,073	0,104	-0,078	-0,025	0,032	-0,112	-0,147	0,028	0,223	-0,216	0,047	-0,048	0,047	0,114
Тривалість Tr-Te, мс	-0,125	0,059	-0,478	-0,106	0,079	-0,049	-0,053	0,285	0,108	-0,011	-0,010	0,025	0,048	-0,037	-0,138	-0,008	-0,008
Індекс Макруза	0,012	0,261	0,107	0,073	0,077	0,067	0,113	0,291	0,023	0,004	0,016	0,031	0,005	0,008	0,099	0,031	0,021

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Відношення тривалості Тр-Те/ЖТА	-0,004	-0,007	0,330	0,082	-0,177	-0,310	-0,021	0,064	0,162	0,078	-0,089	-0,020	-0,102	0,005	0,029	-0,034	-0,086
Відношення тривалості Тр-Те/ЖТ	-0,101	-0,014	-0,655	0,005	-0,191	-0,085	0,121	0,011	0,145	0,109	-0,141	-0,118	0,022	-0,010	0,026	-0,048	-0,117
Відношення тривалості Жта/ЖТ	0,101	0,014	0,655	-0,009	0,222	0,171	-0,075	0,041	-0,098	-0,094	0,142	0,097	-0,041	0,006	-0,030	0,056	0,110
Індекс стаціонарності за міокардом	0,138	0,007		0,148	-0,057	-0,019	0,105	0,059	0,097	-0,181	0,000	-0,070	0,041	0,037	0,007	-0,119	0,023
Кут альфа Т	0,238	-0,196	0,177	-0,114	-0,209	-0,029	-0,151	-0,295	-0,102	0,054	-0,134	0,034	0,143	0,130	0,051	0,146	0,224
Ознаки серцево-судинної недостатності за I відведенням	0,171	-0,026	0,517	0,274	0,082	-0,210	-0,068	-0,185	-0,107	-0,060	0,021	-0,061	-0,063	-0,015	-0,171	-0,075	0,072
Комплексний показник міокарду за I відведенням	0,154	-0,036	-0,613	-0,120	-0,161	0,057	0,106	0,020	0,057	-0,099	-0,088	0,011	0,159	-0,016	0,100	-0,028	-0,073
Стан нервово-психічного напруження за Машиним	-0,054	-0,115	-0,394	-0,089	0,061	0,017	0,000	0,029	0,058	0,079	-0,061	0,029	-0,102	0,029	-0,063	0,299	0,327
Індекс емоційного напруження	-0,004	0,285	0,479	-0,006	-0,031	-0,078	0,020	0,101	0,082	-0,074	0,039	-0,117	0,070	-0,068	-0,020	-0,119	-0,034
Психо-емоційний індекс	-0,021	0,224	0,676	0,144	-0,090	-0,061	0,049	0,027	-0,007	-0,088	0,053	-0,047	0,122	-0,039	0,051	-0,315	-0,279
ЧСС, уд. за хв	0	0	0	0,230	0,135	-0,136	0,008	-0,128	-0,144	0,071	0	-0,094	0,001	-0,233	0,062	-0,253	-0,256
Швидкість пульсової хвилі, мс	0	0	0	-0,080	-0,078	-0,076	-0,259	-0,039	-0,052	-0,268	0	-0,228	0,021	-0,007	-0,193	-0,194	-0,349
АПХ1, мВ	-0,095	-0,143	-0,683	-0,003	-0,128	0,011	-0,042	0,216	0,044	0,172	-0,084	-0,003	-0,112	0,047	0,016	0,062	0,013
АПХ2, мВ	-0,148	-0,084	-0,736	0,005	-0,105	0,095	0,021	0,340	0,126	-0,126	0,051	-0,049	-0,058	-0,056	-0,082	0,111	0,013

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
АДХ1, мВ	-0,092	-0,164	-0,455	-0,037	-0,105	0,014	0,005	0,188	0,092	0,133	-0,004	-0,032	-0,116	0,091	-0,039	0,026	0,016
АДХ2, мВ	-0,124	-0,157	-0,105	-0,007	-0,043	0,145	0,070	0,199	0,125	0,130	0,108	0,050	-0,061	-0,009	-0,055	-0,075	0,107
ВІ 1, мВ	-0,093	0,212	0,545	0,032	0,072	0,035	0,001	0,219	0,092	0,154	0,032	0,030	0,116	0,076	0,019	0,034	0,008
ВІ 2, мВ	-0,171	-0,156	-0,534	-0,044	-0,028	0,156	0,078	0,294	0,164	0,143	-0,046	0,066	-0,038	-0,032	-0,044	-0,085	0,112
ІДХ1, %	0,045	-0,063	0,791	0,113	0,124	-0,012	0,022	-0,166	-0,074	0,006	0,029	-0,006	0,038	-0,027	0,011	-0,116	-0,290
ІДХ2, %	-0,008	-0,166	0,752	-0,173	0,131	0,006	-0,036	-0,224	-0,077	-0,022	0,152	0,003	0,045	0,047	0,063	-0,083	0,014
ТАФ1, мс	0,197	-0,049	0,524	0,018	0,051	0,071	-0,127	0,059	0,002	-0,036	0,029	-0,036	0,122	0,017	0,014	-0,056	0,074
ТАФ2, мс	0,234	0,098	0,910	0,109	0,079	0,018	-0,220	-0,014	-0,153	-0,050	0,056	-0,015	-0,027	0,031	0,029	-0,135	-0,011
ТДФ1, мс	0,069	0,255	0,029	-0,177	-0,028	-0,005	-0,109	-0,081	-0,034	-0,164	0,036	-0,080	-0,047	0,116	0,048	0,149	0,099
ТДФ2, мс	0,084	0,180	0,094	-0,131	-0,068	-0,039	-0,098	-0,161	-0,084	-0,206	0,037	-0,149	-0,022	0,112	0,054	0,085	0,010
ТФВ1, мс	0,142	0,200	0,395	0,116	0,004	0,030	0,136	0,029	0,023	0,133	0,039	0,073	0,025	0,089	0,040	0,078	0,104
ТФВ2, мс	0,159	0,186	0,232	-0,063	-0,024	-0,025	-0,166	-0,137	-0,129	-0,187	0,052	-0,127	-0,029	0,103	0,055	0,015	0,004
ІВХ1, %	-0,121	0,195	0,355	0,067	0,247	0,120	0,070	0,042	0,053	0,085	0,018	0,050	0,272	0,172	0,081	0,117	0,149
ІВХ2, %	-0,023	0,200	-0,507	-0,040	-0,186	-0,037	0,129	0,063	0,140	-0,125	-0,005	-0,097	-0,187	0,069	-0,031	0,219	-0,023
ЧН1, мс	0,193	-0,127	0,420	-0,030	0,196	0,122	-0,146	-0,024	-0,032	-0,002	0,003	0,018	0,266	-0,098	-0,053	-0,024	-0,023
ЧН2, мс	0,142	-0,160	0,610	-0,004	0,171	0,024	-0,202	-0,120	-0,191	0,007	0,023	0,040	0,168	-0,014	0,075	-0,177	0,022
ТС1, мс	0,102	-0,076	0,564	-0,089	-0,121	0,016	-0,081	0,101	0,022	-0,372	0,014	0,010	0,007	0,037	0,019	-0,041	0,055

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ТС2, мс	0,256	0,048	0,374	0,026	-0,027	-0,025	-0,237	-0,014	-0,105	-0,062	0,029	-0,073	-0,039	0,045	0,045	-0,094	0,006
ТД1, мс	0,058	0,301	0,141	-0,140	0,013	0,019	-0,115	-0,092	-0,042	-0,165	0,048	-0,097	0,030	0,115	0,045	0,076	0,053
ТД2, мс	0,060	0,219	0,205	-0,103	-0,018	-0,020	-0,091	-0,183	-0,117	-0,224	0,053	-0,134	-0,017	0,117	0,050	0,077	0,001

Автоімунні ендокринні порушення мали незалежний вплив на стан ССС, в більшості, на тривалість інтервалу QRS.

Подальший аналіз показників стану ССС у дітей з клінічними ознаками ДСТ показав, що ДСТ є незалежним чинником ССС порушень, що відображається у відмінностях переважно наступних електрофізіологічних показників у дітей з- та без клінічних ознак ДСТ (табл. 5.6).

Як видно з табл. 5.6, більш суттєва взаємозалежність виявлена при оцінці взаємозв'язків між вмістом NO в сироватці крові та показників ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс», тоді як оцінка вмісту L-аргініну або їх співвідношення має менше значення. Необхідно відмітити, що взаємозалежність біохімічних маркерів ЕД та електрофізіологічних показників стану міокарду суттєво відрізняється у дітей з наявністю клінічних ознак сполучної тканини та без них. Так, у дітей без ДСТ існує пряма залежність – збільшення рівня NO супроводжується вазодилатацією, можливим зростанням ЧСС, відбувається фізіологічний компенсаторний механізм, тоді як у дітей з ДСТ ця залежність змінюється на протилежну, що було підтверджено в дослідженні. Оскільки, чим більша абсолютна різниця між коефіцієнтами кореляції у дітей з та без клінічних ознак ДСТ, тим більший дисбаланс притаманний цим показникам при ДСТ, найбільш чутливими ДСТ-залежними індикаторами порушень функціонального стану міокарду у дітей були LFn та HFn.

Взаємозв'язки між вмістом оксиду азоту та розвитком змін ССС за показниками ПАК «Кардіопульс» у дітей з наявністю та відсутністю клінічних ознак ДСТ

(коефіцієнт кореляції, r)

Показник ЕКГ за ПАК «Кардіопульс»	Показник кореляції в групі дітей					
	з NO		з LA		з LA/NO	
	з ДСТ	без ДСТ	з ДСТ	без ДСТ	з ДСТ	без ДСТ
ЧСС, уд.за хв	0,315	-0,188	-0,197	-0,324	-0,230	-0,355
RMSSD, мс	0,138	-0,336	0,269	0,434	0,139	0,330
PNN50, %	0,236	-0,450	0,289	0,324	0,110	0,447
LFn, мс ²	-0,060	0,735	-0,129	-0,372	-0,154	-0,796
HFn, мс ²	0,095	-0,735	0,092	0,372	0,086	0,796
Оперативний контроль за станом міокарду	0,160	-0,287	0,403	0,131	0,039	0,390
Стан резервів міокарду	-0,286	-0,379	-0,253	-0,354	0,046	0,035
АПХ1, мс	-0,143	-0,101	-0,095	-0,018	0,253	-0,024
АПХ2, мс	-0,084	0,189	-0,148	-0,134	0,165	-0,004
ВІ 1, мс	-0,212	-0,112	-0,093	-0,108	0,312	-0,118
ВІ 2, мс	-0,156	0,133	-0,171	-0,079	0,210	0,079
Висота зубця Т над ізолінією, мВ	0,304	0,722	0,038	0,193	-0,122	-0,277
Симетрія зубця Т відносно ізолінії	0,150	-0,440	0,124	-0,288	-0,136	0,311
К1	-0,196	0,247	-0,209	-0,359	-0,207	-0,334
К2	-0,020	0,132	0,075	0,009	-0,065	0,056

Також виявлений суттєвий вплив наявності ДСТ у дитини на інші показники вегетативної регуляції (RMSSD та PNN50).

Необхідно відмітити, що нами спостережене і послаблення ступеню кореляційної залежності між рівнем NO і тривалістю та симетрією зубця T, що відображало зменшення чутливості кардіоміоцитів до вмісту NO в крові у дітей з ДСТ. З іншого боку не виявлене суттєвого впливу вмісту NO на інтегральні показники стану міокарду у дітей з- та без клінічних ознак ДСТ. Зазначене дозволяє припустити, що наявність ДСТ є незалежним чинником порушень регуляції стану ССС у дітей, що опосередковується ендотелій-залежними механізмами регуляції судинного тону та сприяє розвитку вторинних кардіометаболічних змін. Таким чином, окремі показники оцінки ЕКГ да ПАК «Кардіо-пульс» можуть вважатися скринінговими факторами виявлення ознак ЕД при ДСТ у дітей та бути несприятливими чинниками подальшого розвитку патології ССС.

Таким чином, між біохімічними маркерами ЕД та електрофізіологічними показниками функціонального стану міокарда у дітей з ДСТ існують певні взаємозв'язки, найбільш інформативним серед біохімічних маркерів потенціального ризику розвитку ЕД у дітей з ДСТ є вміст NO в сироватці крові, серед електрофізіологічних – показники вегетативного дисбалансу.

5.3 Аналіз факторів, що впливають на частоту проявів порушень серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини із зон підвищеного радіаційного контролю

На основі значущих факторів ризику розвитку проявів патології ССС була розроблена система прогностичних коефіцієнтів високого ризику розвитку порушень з боку серцево-судинної системи у дітей з радіаційно обтяженим анамнезом (рис. 5.2), що включала фактори найбільшого ризику,

такі як наявність у дитини ознак ДСТ, ускладненого перебігу вагітності та пологів її матері, ускладненого проявами серцево-судинної патології сімейного анамнезу, наявність шкідливих звичок у батьків, тривалості отримання профілактики гіповітамінозу D в перші роки життя дитини, тривалості грудного вигодовування, наявність супутньої соматичної патології, наявність ознак вегетативної дисфункції, виявлення порушень ліпідного обміну, наявність ЕД за оцінкою ІВК ПКД «Кардіо-пульс».

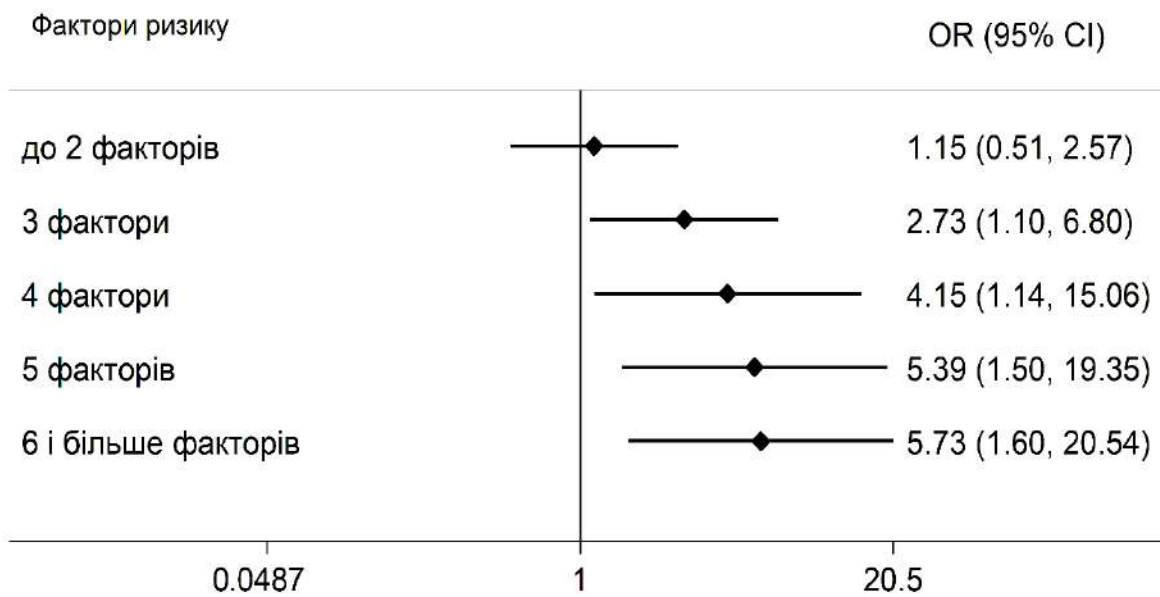


Рис. 5.2.–Прогностична оцінка ризику розвитку змін з боку ССС у дітей при наявності відповідної кількості факторів ризику (оцінка відношення шансів – OR та 95% довірчий інтервал).

Проведений аналіз отриманих даних показав, що зростання кількості зазначених ознак призводить до збільшення вірогідності розвитку клінічних проявів серцево-судинних порушень у дитини.

Проведена оцінка сукупної кількості вищезазначених факторів ризику розвитку серцево-судинних порушень у дітей з- та без ДСТ, яка висвітлила, що у дітей з ДСТ суттєво зростає частка реєстрації випадків з наявністю водночас значно більшої кількості чинників ризику серцево-судинних порушень (рис. 5.3).

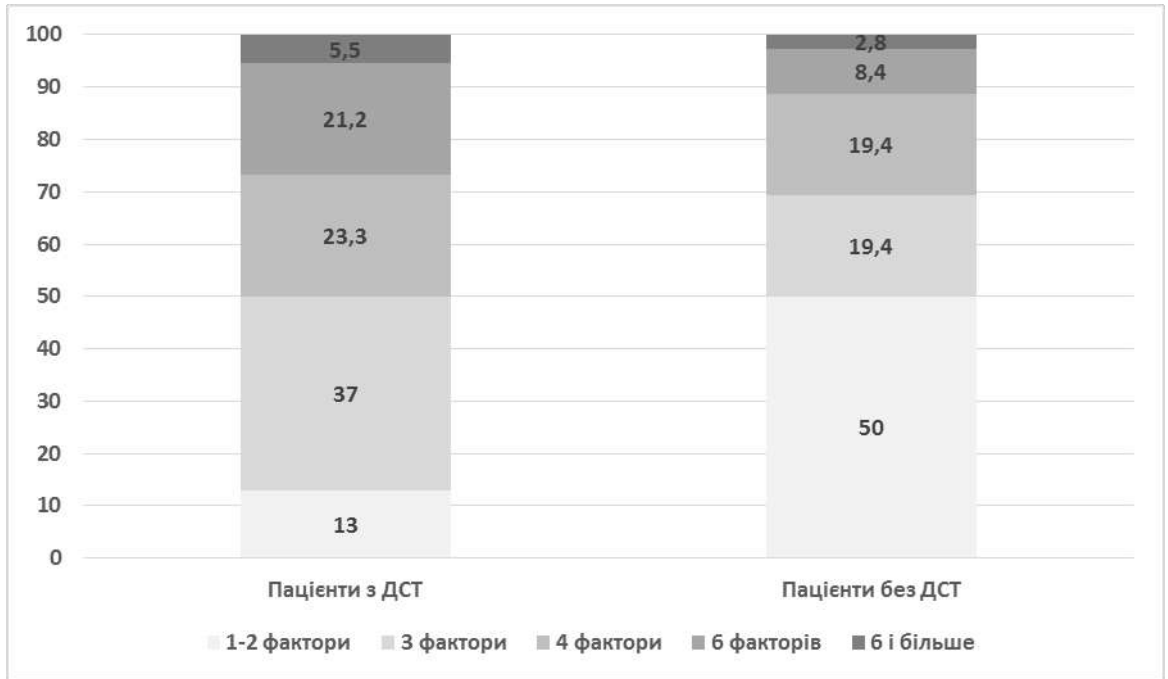


Рис. 5.3 – Розподіл дітей з- та без клінічних ознак ДСТ за кількістю виявлених факторів ризику розвитку змін з боку ССС (у %).

Отримані результати показали, що наявність ДСТ у дитини сприяє зростанню ризику розвитку ЕД та клінічних проявів серцево-судинних порушень.

Враховуючи виявлену зворотну залежність між вмістом вітаміну Д у сироватці крові дітей з ДСТ та ступенем вегетативних порушень, доцільно оцінити ефективність використання препаратів кальцію та вітаміну Д для профілактики судинних порушень у дітей з ДСТ.

Публікації:

1. Опшлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Крижановська ВВ, Олєпир ОВ, Чайковський ІА, Дегтярук ВІ. Оцінювання стану серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини за допомогою інноваційного інформаційно-вимірювального комплексу. Кардіологія: от науки к практике.2018; 5—6 (34): 28—49.

2. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ, Чайковський ІА. Особливості взаємозв'язків між показниками функціонального стану серцево-судинної системи та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей з дисплазією сполучної тканини. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2019; 4(80): 39–49. doi 10.15574/PP.2019.80.39.
3. Гиндич ЮЮ, Ошлянська ОА, Студенікіна ОМ, Цвет ЛО, Срібна ВД, Богдан ЛВ. Винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» патентовласники. Спосіб діагностики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини. Патент на корисну модель №131258; №u 201807370; Заявка 02.07.2018; опубл.10.01.2019.Бюл.№1.

РОЗДІЛ 6

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ ПОРУШЕНЬ
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У
ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ІЗ ЗОН
РАДІАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ШЛЯХОМ ПРИЗНАЧЕННЯ
ПРЕПАРАТІВ ВІТАМІНУ Д**

З метою визначення впливу призначення препаратів вітаміну Д для корекції функціональних порушень ССС і ендотеліальної дисфункції у дітей з клінічними ознаками ДСТ 33 дітям з ознаками ДСТ додатково було призначено вітамін Д (препарат холекальциферолу) у дозі 2000 МО на добу курсом 3 місяці, оцінені та проаналізовані основні з вищевказаних показників до- та після курсу лікування. Діти без ознак ДСТ були обрані таким чином, що не отримували попередньо курсу вітаміну Д. Після проведеного курсу прийому препарату вітаміну Д відмічалось значне зменшення частоти скарг астеничного характеру та з боку ССС в обстежених дітей. Найбільш значимі зміни відмічались стосовно наступних скарг: підвищена втомлюваність турбувала лише 22 (28,95 %) дитини ($p < 0,05$), зниження працездатності зустрічалося у 19 (25 %) дітей, швидке виснаження мало місце у 33 (43,42 %) пацієнтів, головний біль відмічали 39 (51,31 %) обстежених ($p < 0,05$), запаморочення – у 29 (38,16 %) дітей ($p < 0,05$), неприємні відчуття в ділянці серця виявлені у 25 (32,89 %) дітей.

Після проведеного курсу відмічались покращення стану нігтьової пластини, зберігались вищевказані скарги лише у 30 (39,47 %) дітей ($p < 0,05$) та виявлялось дещо менше виявлених випадків сухості шкіри (60,53 % пацієнтів). У 57 (78,08 %) дітей з ДСТ на початку обстеження відмічені зміни на стандартній 12-канальній ЕКГ. Серед них у 35 (47,94 %) обстежених з ДСТ відмічені помірні метаболічні порушення міокарду. Після завершення курсу лікування препаратом холекальциферолу наявність метаболічних змін була виявлена лише у 27 (36,99 %) дітей ($p < 0,1$).

Дані окремих, найбільш інформативних за результатами наших попередніх досліджень, показників варіабельності ритму серця, стану міокарду та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВК ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з ознаками ДСТ на початку обстеження та після профілактичного курсу вітаміну Д наведені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1.

Провідні показники варіабельності ритму серця, стану міокарду та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВК ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з ознаками ДСТ після профілактичного курсу вітаміну Д

Показник, од. виміру	Значення показнику у групі дітей		
	діти з ознаками ДСТ (n=33)		діти без ознак ДСТ (n=36)
	до прийому вітаміну Д	після профілактичного курсу вітаміну Д	
1	2	3	4
RMSSD, мс.	53,51±3,63 *	58,61±4,12*	68,25±2,37
LFn, мс ²	67,65±5,23 *	47,89±3,01 #	42,2±5,33
HFn, мс ²	47,57±2,95 *	51,51±3,05	57,75±3,32
АПХ1, мВ	4409,12±651,2 *	2289,26±271,44 #	2828,75±404,6
АДХ1, мВ	2542,29±354,6 *	1221,13±130,97 #	1380,75±307,9
ВІ, мВ	2637,56±371,8 *	1251,16±257,41 #	1606,92±261,8
Амплітуда зубця р у І відведенні, мВ	426,66±81,1 *	446,68±27,44*	700,92±102,65
Амплітуда зубця Q у І відведенні, мВ	-55,29±14,69 *	-80,45±36,3*	-16,25±6,97
Амплітуда зубця R у І відведенні, мВ	2112,1±204,12 *	2691,19±239,51* #	4077,25±648,86
Амплітуда зубця S у І відведенні, мВ	-511,96±287,2 *	-603,48±113,71	-668,58±130,1
Амплітуда зубця Т у І відведенні, мВ	1593,15±88,19 *	1654,71±130,63 *	2607±57,6
Площа зубця Т у І відведенні, мВ·с	63,28±3,59 *	58,91±4,77 *	102,88±4,38
Підйом точки J над ізолінією, мВ	19,37±9,1 *	28,13±23,14	44,39±8,77

Продовження табл. 6.1			
1	2	3	4
Зміщення сегменту ST через 0,08 с після точки J у відведенні I, мВ	0,32±0,02 *	0,34±0,04 *	0,46±0,06
Площа комплексу QRS у відведенні I, мВ·с	0,09±0,01 *	0,09±0,01 *	0,13±0,01
Тривалість інтервалу QT, мс	0,44±0,002 *	0,38±0,009*	0,42±0,007
Примітки. * - різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p<0,05 за критерієм Манна-Уїтні); # - різниця вірогідна порівняно при порівнянні до- і після курсу вітаміну Д (p<0,05 за критерієм Вілкоксона).			

Проведений аналіз стану міокарду та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей показав, що призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ призводить до покращання функціонального стану ССС. За результатами проведеного дослідження в більшій мірі вітамін Д впливав на показники функціонального стану судин, ніж на кардіометаболічні показники та показники функціонального стану міокарду (табл. 6.1). Так, суттєвих змін тривалості та амплітуд зубців ЕКГ та площин після прийому вітаміну Д не спостерігалось. Проте, відмічене вірогідне зменшення АПХ та АДХ, що свідчило про зменшення вазодилатації та наповнення кровоносних судин. Також відзначена нормалізація глибини інцизури сфігмограми (зменшення VI), яка відображала відновлення еластичності судин. Враховуючи спостережене вірогідне зменшення LFn, можна припустити, що на ці процеси мало додатковий вплив підвищення симпатичного тону завдяки нормалізації кальцієвого обміну після використання вітаміну Д. Оскільки поряд з цим відмічене зростання амплітуди зубця R на ЕКГ, зареєстрованій ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс», на процес посилення судинного тону могла впливати і більша сила серцевих скорочень. На ЕКГ обстежених дітей з ДСТ, які отримували курс препарату

вітаміну Д, була відзначена також тенденція до збільшення підйому точки J над ізолінією, що свідчило про наявність прихованих кардіометаболічних змін.

Оскільки електрофізіологічні зміни у дітей з ДСТ за отриманими нами раніше даними були тісно пов'язані з біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції, в обстежених дітей з ДСТ був проаналізований вплив призначення вітаміну Д на її показники (табл. 6.2).

Як видно з табл. 6.2, призначення препаратів вітаміну Д навіть в профілактичній дозі сприяло підвищенню вмісту сироваткового вітаміну Д до його значень у дітей без ДСТ. Водночас в обстежених дітей відмічене вірогідне зниження вмісту L-аргініну та оксиду азоту в крові.

Таблиця 6.2.

Біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей з ознаками ДСТ до- та після курсу вітаміну Д

Показник	Значення показнику в групах дітей		
	діти з ознаками ДСТ (n=33)		діти без ДСТ (n=24)
	до прийому вітаміну Д	після курсу вітаміну Д	
L-аргінін (LA), мкмоль/л	240,13±10,62	223,07±11,3#	225,96±10,89
Оксид азоту (NO), мкмоль/л	9,56±1,47*	8,18±1,73 #	6,47±1,43
Вітамін Д 25(OH) Д, нг/мл	13,49± 3,01*	20,42± 2,24#	21,68±5,68
Примітки: * - різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p < 0,05 (за критерієм Манна-Уїтні); # - різниця вірогідна порівняно при порівнянні до - після профілактичного курсу вітаміну Д (p<0,05 за критерієм Вілкоксона)			

Отримані дані свідчили про тенденцію до нормалізації функції ендотелію у дітей з ДСТ після проведення курсу вітаміну Д.

Проведений кореляційний аналіз (табл. 6.3) підтвердив позитивний вплив прийому препаратів вітаміну Д на біохімічні та інструментальні показники ендотеліальної дисфункції у дітей з ДСТ.

Таблиця 6.3.

Зміни взаємозв'язків між вмістом біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції (оксида азоту і L-аргініну) і показниками функціонального стану ССС за ПАК «Кардіопульс» у дітей з ДСТ до- та після призначення вітаміну

Д

коефіцієнт кореляції, r

Показник ЕКГ за ПАК «Кардіо- пульс»	Показник кореляції в групі дітей								
	з NO			з LA			з LA/NO		
	з ДСТ до лікуван- ня	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ	з ДСТ до лікуван- ня	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ	з ДСТ до лікуван- ня	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ЧСС, уд. за хв	0,315	-0,136	-0,188	-0,197	-0,268	-0,324	-0,23	-0,331	-0,355
RMSSD, мс	0,138	-0,246	-0,336	0,269	0,330	0,434	0,139	0,241	0,330
PNN50,%	0,236	-0,399	-0,45	0,289	0,258	0,324	0,11	0,338	0,447
LFn,%	-0,06	0,689	0,735	-0,129	-0,345	-0,372	-0,154	-0,698	-0,796
HFn,%	0,095	-0,608	-0,735	0,092	0,303	0,372	0,086	0,681	0,796
оператив- ний контроль стану міокарду	0,16	-0,268	-0,287	0,403	0,116	0,131	0,039	0,352	0,390
стан резервів міокарду	-0,286	-0,328	-0,379	-0,253	-0,285	-0,354	0,046	0,027	0,035
АПХ1,мВ	-0,143	-0,080	-0,101	-0,095	-0,014	-0,018	0,253	-0,022	-0,024
АПХ2,мВ	-0,084	0,153	0,189	-0,148	-0,124	-0,134	0,165	-0,003	-0,004
ВІ 1, мВ	-0,212	-0,089	-0,112	-0,093	-0,087	-0,108	0,312	-0,092	-0,118
ВІ 2, мВ	-0,156	0,109	0,133	-0,171	-0,073	-0,079	0,21	0,065	0,079

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Висота зубця Т над ізолінією, мВ	0,304	0,663	0,722	0,038	0,140	0,193	-0,122	-0,241	-0,277
Симетрія зубця Т відносно ізолінії	0,15	-0,402	-0,44	0,124	-0,248	-0,288	-0,136	0,260	0,311
K1	-0,196	0,179	0,247	-0,209	-0,307	-0,359	-0,207	-0,276	-0,334
K2	-0,02	0,107	0,132	0,075	0,008	0,009	-0,065	0,047	0,056

Як видно табл. 6.3, зазначені коефіцієнти кореляції суттєво відрізняються у дітей з ДСТ до- та після призначення препаратів вітаміну Д. Після лікування відбувається відновлення взаємозв'язків між показниками і їх відхилення від значень у дітей без ДСТ не перевищує 30 %.

Особливо важливо відмітити нормалізацію взаємозалежності між регуляційними показниками ЕКГ за даними їх розрахунку ПАК «Кардіопульс» (RMSSD, PNN50, LFn та HFn, оперативний контроль стану міокарду) зі співвідношенням LA/NO в сироватці крові дітей з ДСТ після прийому вітаміну Д. Також нормалізуються зв'язки між амплітудою і симетрією зубця Т та з усіма біохімічними показниками ЕД, що свідчить про безумовний безпосередній вплив прийому вітаміну Д і на кардіометаболічні порушення у дітей з ДСТ. Оцінка взаємозв'язків показників стану судин (АПХ та ВІ) з LA/NO також продемонструвала їх повне відновлення. Отримані дані свідчать про можливість швидкої оцінки і моніторингу ЕД у дітей з ДСТ за параметрами реєстрації ЕКГ та сфігмограми за ПАК «Кардіопульс», причому достатньою є оцінка показників RMSSD, LFn, АПХ та ВІ.

Наводимо далі клінічний випадок.

Хлопчик І.Д., 14 р. поступив в клініку ННЦРМ зі скаргами на періодичні болі в хребті, стопах, суглобах, головні болі, запаморочення, кардіалгії, вранішню слабкість, зниження працездатності, підвищену втомлюваність, болі в черевній порожнині після їжі, нудоту, відчуття гіркоти у роті, частіше після фізичного навантаження, низьку толерантність до фізичних навантажень, схильність до закрепів. Дитина від 2 вагітності, 1 пологів, народилась на 38 тижні гестації. Вагітність проходила на фоні раннього та пізнього гестозу, загрози викидня на 14 та 22 тижні гестації. З родинного анамнезу відомо, що мати дитини страждає на варикозне розширення вен нижніх кінцівок, ПМК, хронічний карієс, а тато на геморой, сколіоз, має килеподібну грудну клітину, плоскостопість.

Фізикальний огляд дитини виявив астенічну тілобудову, плоскостопість, сколіоз, підвищену розтяжимість шкіри, підвищену рухливість ліктьових, колінних суглобів. Зріст складав 162 см, вага – 49 кг. Шкіра мала блідо-рожевий колір, висипань не виявлено, на правому передпліччі виявлена гемангіома діаметром близько 3мм. При огляді ротової порожнини виявлено блідо-рожевий колір видимих слизових, хронічний карієс, мигдалики гіпертрофовані до 2 ст., без ознак гіперемії. При аускультатії мало місце везикулярне дихання, тони серця були звучні, ритмічні, вислуховувався шум над точкою Боткіна. Межі серця були незмінні при перкусії. При пальпації живота виявлена незначна болючість в правому підребер'ї. Змін та скарг зі сторони сечовивідної системи не відмічалось. Випорожнення 1 раз на 3-4 доби, без патологічних домішок. Також на початку обстеження були виявлені зміни нігтьової пластини у вигляді її деформації та ламкості.

Дитина була комплексно обстежена та оглянута вузькими спеціалістами, проведене обстеження: загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, копрограма не виявило патологічних змін.

Аналіз крові на імуноглобулін G до хелікобактер pylori мав негативний результат.

Артеріальний тиск становив 105/65 мм.рт.ст.

УЗД черевної порожнини виявило збільшення жовчного міхура, деформацію у ділянці шийки. УЗД серця виявило ПМК 1 ст.

Під час проведення ЕКГ винайдено: синусовий ритм, ЧСС становила 65-71 ударів/хвилину, нормальне положення електричної вісі серця, патологічних змін не виявлено.

ФГДС виявило рефлюкс-езофагіт I ст. Хронічний гастрит, в стадії ремісії.

Огляд офтальмолога не виявив патології зору. Заключення невролога: астенічний синдром.

Внаслідок чого був встановлений клінічний діагноз: Дисплазія сполучної тканини (астенічна тілобудова, плоскостопість, сколіоз, підвищена розтяжимість шкіри, підвищена рухливість суглобів, деформація і ламкість нігтьових пластин, ПМК, аномалія форми жовчного міхура). ПМК 1 ст. Функціональний розлад біліарного тракту на тлі деформації жовчного міхура. Хронічний гастрит, неасоційований з хелікобактер pylori, в стадії ремісії. Рефлюкс-езофагіт, I ст. Хронічний компенсований тонзиліт. Хронічний карієс.

Проведене обстеження за допомогою ІВК ПКД «Кардіопульс» виявило: RMSSD 50,43 мс, LFn 69,23 %, 43,59%, АПХ1 4976,13 мВ, АДХ1 2897,49 мВ, ВІ 2721,89 мВ, амплітуда зубця р у I відведенні 411,76 мВ, амплітуда зубця Q у I відведенні 58,54 мВ, амплітуда зубця R у I відведенні 2562,9 мВ, амплітуда зубця S у I відведенні -543,96 мВ, амплітуда зубця T у I відведенні 1893,15 мВ, площа зубця T у I відведенні 68,28 мВ·с, підйом точки J над ізолінією 18,73 мВ, зміщення сегменту ST через 0,08 с після точки J у відведенні I 0,33мВ, площа комплексу QRS у відведенні I 0,09мВ·с, тривалість інтервалу QT 0,44мс. Біохімічне обстеження мало наступні результати: L-аргінін 253,16 мкмоль/л, оксид азоту 9,89 мкмоль/л, вітамін Д

12,45 нг/мл. Вищезазначене свідчило про ризик розвитку патології ССС (ризик за запропонованою шкалою становив 5балів) та вимагало проведення додаткової корекції. Призначене лікування: дієта №5 1 місяць, ентерожерміна, хофітол, відвар насіння льону 2 тижні, вітамін Д 2000 МО на 3 місяці. Після проведеного профілактичного курсу лікування зменшились скарги на головний біль, запаморочення, підвищену слабкість. Більшість показників ІВК ПКД мали тенденцію до покращення, особливо значущі зміни в динаміці відбувались у наступних показниках: LFn 59,11 %, АПХ1 4111,67 мВ, ВІ 1298,82 мВ, амплітуда зубця R у I відведенні 2987,69 мВ. Також відбулось значне покращення маркерів ЕД в сироватці крові: L-аргінін 220,19 мкмоль/л, оксид азоту 8,9 мкмоль/л, проте вміст вітаміну Д в сироватці крові піднявся лише до 20,54 нг/мл.

Узагальнюючи вищезазначене, необхідно відмітити, що призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ сприяє підвищенню його вмісту в крові, суттєвому зменшенню частоти виявлення клінічних проявів порушень ССС та вегетативної регуляції, водночас з нормалізацією електрофізіологічних показників та біохімічних показників ендотеліальної дисфункції (LA, NO та LA/NO). В більшій мірі у дітей з клінічними ознаками ДСТ після прийому препарату вітаміну Д нормалізуються функціональні показники судинного тону.

Публікації:

1. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ, Чайковський ІА. Профілактика порушень функціонального стану серцево–судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини. Сучасна педіатрія. Україна. 2020; 1(105): 17-24; doi 10.15574/SP.2020.105.17.

2. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ. Корекція порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією

сполучної тканини. Матеріали V науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», присвяченої 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (м. Харків, 27 лютого 2020 р.); с. 29-31.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Унікальність структури і функцій сполучної тканини створює умови для розповсюдження її дисплазій до 26-80 % в популяції [3-7]. Вроджені аномалії розвитку та скелетні деформації, які є проявом ДСТ, виявляються частіше (78,8 %) у постраждалих внаслідок катастрофи на ЧАЕС [10]. На тлі ДСТ під впливом негативних факторів зовнішнього середовища (екологічних, інфекційних, незбалансованого харчування, стресів) у дитини може розвиватися низка різноманітних вторинних захворювань [23, 32], частота виявлення яких зростає з віком [21]. Провідне місце за розповсюдженістю серед диспластико-асоційованих порушень займає патологія ССС [24, 97]. Найбільш доступним методом її виявлення є оцінка ЕКГ, проте вона є недостатньою для визначення доклінічних порушень [34, 36], а сучасні методики оцінки ЕКГ 4 генерації лише частково впроваджені в загальну педіатричну практику [33, 38, 228].

Важливим чинником, що впливає на функціонування ССС, є забезпеченість організму вітаміном Д, який бере участь у кальцій-фосфорному та ліпідному обміні, ренін-ангіотензиновій взаємодії, метаболізмі оксиду азоту [28, 42, 58, 81]. Його недостатність в організмі людини призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та атерогенезу [12, 13], кальцифікації міокарду, проліферації міоцитів судин, викиду прозапальних цитокінів [48, 100, 167]. Останніми дослідженнями, знижений рівень забезпеченості вітаміном Д визначено у 90,6 % дітей в Україні [11, 14, 49].

Непряму оцінку ЕД проводять численними біохімічними (метаболізм NO) та інструментальними методами (ультра-звукові, магнітно-резонансні, плетизмографія) [95, 175, 212], проте в рутинній клінічній практиці вони зазвичай не застосовуються. Радіаційне опромінення є незалежним

несприятливим фактором щодо розвитку ЕД та судинних порушень внаслідок дизорганогенезу ССС, впливу на залози внутрішньої секреції та безпосередньо на ендотелій [153, 168, 174, 221]. Можливість профілактики ССУ у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом вітаміном Д досі не досліджувалася, хоча їх профілактика і своєчасна корекція матиме особливу медико-соціальну значимість завдяки потенційному покращенню подальшої якості життя дітей - нащадків опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС.

Тому метою дослідження було підвищити ефективність профілактики судинних порушень у дітей з ДСТ з радіаційно-обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС шляхом комплексної корекції ендотеліальної дисфункції з додатковим прийомом вітаміну Д.

Завдання дослідження:

1. Уточнити особливості клінічних проявів ДСТ у дітей-нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС та дітей із зон радіаційного забруднення території.
2. Визначити розповсюдженість серцево-судинних порушень у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом та її взаємозв'язок з наявністю ДСТ, особливостями анамнезу, отриманням профілактики вітаміном Д.
3. Оцінити біохімічні показники ЕД та ліпідного обміну, вміст вітаміну Д в сироватці крові у дітей з- та без ознак ДСТ.
4. Проаналізувати параметри функціонального стану міокарду та судинної стінки за допомогою методу удосконаленої оцінки ЕКГ та сфігмографії інформаційно-вимірювальним комплексом пульсокардіологічної діагностики (ІВК ПКД) «Кардіо-пульс» у дітей з- та без ДСТ.
5. Виявити взаємозв'язок між показниками ЕКГ та сфігмографії за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» з клінічними проявами судинних порушень і

показниками ЕД та ліпідного обміну у дітей з зон підвищеного радіаційного контролю.

6. Оцінити ефективність корекції з прийомом препаратів вітаміну Д у дітей з клінічними ознаками ДСТ судинних порушень, що мешкають на радіаційно-забрудненій території.

Обстеження проведені з урахуванням основних положень сучасної наукової практики і Гельсінської декларації з біоетики. На I етапі дослідження на базі Національного наукового центру радіаційної медицини НАМНУ проведений ретроспективний аналіз даних комплексного обстеження 211 дітей із 3 та 4 зон підвищеного радіаційного контролю (середнє опромінення $0,35 \pm 0,11$ мЗв та $0,54 \pm 0,10$ мЗв відповідно). Обстежені діти були розподілені по підгрупах в залежності від наявності фенотипових ознак ДСТ, що верифіковані за критеріями Картера і Вілкінсона в модифікації Бейтона (150 дітей з- та 61 дитина без клінічних ознак ДСТ). Проведена оцінка даних анамнезу, клінічних та лабораторних даних з історій хвороб та даних анкетування батьків з питань, не відображених в стандартній медичній документації. На II етапі у 145 дітей проаналізовані дані реоенцефалографії (РЕГ), реовазографії кінцівок, доплерографії судин верхніх кінцівок, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та позачеревного простору, щитоподібної залози, серця. Крім стандартної 12-канальної ЕКГ їм проведене обстеження за допомогою ІВК ПКД «Кардіо-пульс», який розроблений фахівцями Інституту кібернетики імені В.М.Глушкова НАН України. Він дозволив крім загальноприйнятих показників ЕКГ оцінити 180 додаткових параметрів. Отримані результати порівнювали з оцінкою стандартної 12-канальної ЕКГ, ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-пульс», проведеної у 36 здорових дітей без ДСТ, які мешкали поза зоною радіаційного контролю, та з межами референтних значень цих параметрів. У 73 дітей з ознаками ДСТ та 36 дітей без ДСТ додатково

оцінений гормональний статус, в т.ч. вміст тиреотропного гормону (ТТГ), та біохімічні показники ліпідного обміну, досліджені за стандартними методиками. В лабораторії клінічної фармакології, ендокринології та біохімії ДУ «ІПАГ імені О.М.Лук'янової НАМНУ» у 57 з них (33 з-, 24 - без ДСТ) в сироватці крові визначені LA, сумарна кількість нітритів та нітратів (спектрофотометричним методом за Сакагучі), 25(OH) вітамін Д (імунотест «Elecsys Vitamin D total», Roche Diagnostics GmbH, Німеччина). Протягом III етапу роботи проведений багатофакторний кореляційний аналіз вищезазначених лабораторних та інструментальних показників у дітей та виділена група ризику розвитку серцево-судинних порушень. IV етап дослідження передбачав призначення 33 дітям з групи підвищеного ризику уражень ССС препарату вітаміну Д 2000 МО на добу курсом 3 міс., після чого проводилось повторне анкетування, біохімічне дослідження та інструментальне обстеження. Всі діти з ДСТ отримували загальноприйняті курси метаболічної корекції. Діти з наявністю уражень ССС, попереднім призначенням препаратів кальцію, вітаміну Д та препаратів, що мають кардіотрофічні властивості, в дослідження не включались.

Отримані дані опрацьовані статистично за допомогою пакету програм Microsoft Excel та Stata 12 з застосуванням методів варіаційної статистики, кореляційного та кореляційно-регресійного аналізу. Порівняння середніх величин проводили з використанням параметричних та непараметричних методів, статистично значущою різниця вважалась при рівні похибки до 5% ($p < 0,05$). Прогностична оцінка змін з боку ССС базувалось на визначенні факторів ризику з розрахунком відносного ризику (OR, 95% довірчий інтервал). Отримані результати стали основою для прогностичної оцінки комбінації факторів ризику.

Аналіз отриманих результатів показав, що діти з ДСТ склали 73 обстежених (66,97 %), що свідчило про широку поширеність ДСТ в популяції дітей із зони підвищеного радіаційного контролю. Серед дітей з ДСТ переважали дівчатка –45 (60,81 %). Найчастішими клінічними ознаками ДСТ були порушення постави у 65 (89,0 %) обстежених, мікроаномалії серця та судин у 36 (49,7 %) дітей, плоскостопість у 48 (65,8 %) обстежених, деформація грудної клітини у 9 (12,3 %) дітей, гіпермобільність суглобів у 28 (38,4 %) обстежених. У 61 (83,5 %) дитини з клінічними ознаками ДСТ спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату з морфологічними змінами внутрішніх органів: серцево-судинної, біліарної та сечовивідної системи. В більшості з них прояви ДСТ були легкого ступеню за Т.Мілковською-Дімі트로вою.

За даними анамнезу обстежених дітей у родичів I та II ступенів споріднення 31 (42,46 %) дитини спостерігалась наявність захворювань ССС та захворювань, які обумовлені порушенням формування структури сполучної тканини (кили, артроз, остеохондроз та протрузії кил хребта, порушення постави, варикозна хвороба вен, птоз внутрішніх органів, тощо). Серед дітей з ДСТ обтяжений сімейний анамнез виявлений вірогідно ($p < 0,05$) частіше у 58 (79,45 %) дітей, без клінічних ознак ДСТ– у 5 (13,88 %). Більший у 5,72 рази ризик виявлення ДСТ у дітей з обтяженим сімейним анамнезом підтверджував генетичну схильність до змін метаболізму сполучної тканини. Серед 27 (37 %) дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності (внутрішньо-утробними інфекціями, супутніми захворюваннями матері, загрозою переривання, передчасним відділенням плаценти, тощо), у 19 (26 %) обстежених виявлялись ознаки ДСТ, вірогідність виявлення ДСТ у дитини була у 2,43 рази вища у разі ускладненого акушерського анамнезу матері. Серед дітей, батьки яких мали шкідливі звички (тютюнопаління), також частіше у 18 (78,26 %) дітей були

виявлені ознаки ДСТ, вірогідність розвитку ДСТ у дитини, батьки якої палять, була в 5,99 раз вище в порівнянні з дітьми, батьки яких вели здоровий спосіб життя. Характер вигодовування суттєво не впливав на розвиток симптомокомплексу ДСТ (серед обстежених більше 6 міс. знаходилися на природньому вигодовуванні 31 (40,79 %) дитина з ДСТ та 14 (38,89 %) дітей без ДСТ). Мешкання у великому місті, раннє відвідування дошкільних закладів та малий інтервал між повторними вагітностями також незначно впливали на розвиток симптомокомплексу ДСТ. Проте, відсутність профілактичного курсу вітаміну Д до 1 р. життя (призначався 19 (26,0 %) дітям з ДСТ та 21 (58,3 %) дитині без ДСТ, $p=0,001$) мала безумовний негативний вплив на формування клінічних проявів ДСТ. Проведений математичний аналіз анамнестичних факторів, які могли впливали на розвиток серцево-судинних порушень, дозволив на підставі отриманих коефіцієнтів інформативності розрахувати прогностичні коефіцієнти ризику розвитку патології ССС у дітей, що мешкали в зоні радіаційного забруднення, що було підставою для клінічного відбору дітей для проведення профілактичних заходів (додаток 1).

Фізикальне обстеження дітей з ДСТ дещо частіше : у 9 (12,34 %) дітей, ніж без ДСТ – у 3 (8,32 %), виявляло диспропорційний розвиток. Найчастішими патологіями, з якими спостерігались діти з зон підвищеного радіаційного контролю, були вегетативна дисфункція (у 20 (27,4 %) з ДСТ та у 7 (19,44 %) дітей без ДСТ), ураження щитоподібної залози (у 65 (89,04 %) дітей з ДСТ з зони підвищеного радіаційного контролю), гастроентерологічна патологія (у 19 (26,03 %) дітей з ДСТ та у 8 (22,23 %) без ДСТ), функціональні порушення з боку жовчовивідних шляхів – у 48 (65,75 %) дітей з ДСТ та у 9 (25,0 %) без ДСТ).

Отримані дані загалом відповідали захворюваності у дітей з ДСТ з вітчизняної популяції [160], які виявляли в них до 95 % випадків з наявністю гастроентерологічної патології.

Ожиріння зустрічалось з високою частотою серед обстежених дітей (у 21 (28,77 %) дитини з ДСТ та у 11 (30,55 %) без ДСТ), що могло потенційно впливати на розвиток вторинних ССУ.

Порушення розвитку структур ССС за УЗД серця (аномалії хордального апарату, крупних судин, пролапси клапанів, аневризми перетинок серця, тощо) зустрічались у 48 (65,31 %) дітей з ДСТ проти 5 (13,33 %) дітей без ДСТ, що відповідало даним попередніх дослідників (В.Г.Кондрашової та співавт.), які також відмічали наявність синдрому дисплазії сполучної тканини серця у 54,37% [17] і показали наявність функціональної гіперфункції міокарду та діастолічної дисфункції. Проте інші дослідники [169, 170] спостерігали дещо меншу їх частоту (39,6 %), але більшу частоту порушень серцевого ритму.

За отриманими даними мікроаномалії судин (гемангіоми, аномалії Кімерлі, телеангієктазії, варикоцеле, аномалії судин нирок, варикозне розширення вен, тощо) виявлені у 8 (10 %) дітей з ДСТ та у 1 (2 %) дитини без клінічних ознак ДСТ.

Таким чином, загалом аномалії серця та судин виявлялись 1,98 разів частіше у дітей з системними проявами ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю. Виявлення досить високої частоти ізольованих аномалій ССС у дітей без ДСТ, могло свідчити про негативний вплив іонізованого опромінення [174, 240].

Проведений огляд обстежених дітей та їх анкетування показали, що скарги на цефалгії, кардіалгії, втрату свідомості, запаморочення, серцебиття висловлювали 61 (83,56 %) дитина з ДСТ та 23 (50 %) дитини без ДСТ.

Серед дітей з МАС такі скарги зустрічаються у 65% обстежених [107].

Отримані відмінності свідчили про додатковий односпрямований негативний вплив фактору іонізуючого випромінювання та дефіциту вітаміну Д на функціональний стан ССС.

При фізикальному огляді обстежених дітей із зони радіаційного контролю функціональні шуми серця зареєстровані у 58 (79,45 %) дітей з ДСТ (проти 10 (27,77 %) дітей без ДСТ).

Артеріальний тиск був знижений у 18 (25 %) дітей з ДСТ та у 5 обстежених (13,88 %) без ДСТ, підвищення його в обстежених дітей не відмічалось. В цілому це відповідало даним попередніх дослідників, які також спостерігали тенденцію до гіпотензії у дітей з зони підвищеного радіаційного контролю [175, 176].

Оскільки в групу дослідження не включались діти з патологією ССС, інших симптомів її ураження не спостерігалось. Оцінка даних інструментальних обстежень ССС показала, що у половини дітей з ДСТ відмічені відхилення на стандартній 12-канальній ЕКГ (метаболичні зміни у міокарді, порушення серцевого ритму (синусова аритмія) чи/і провідності), які переважно спостерігались у дітей старшого шкільного віку (46,57 % випадків). Причому порушення ритму серця за наявності клінічних ознак ДСТ (23,29 %) на ЕКГ реєструвались достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у дітей без ДСТ (8,3 %).

Це відповідає численним даним [91, 95, 105, 108, 110, 111, 123, 128, 129, 174, 179, 240, 242] інших досліджень, які виявили більш часті порушення серцевого ритму і провідності.

За даними РЕГ ангіоспазм, порушення кровотоку і венозний застій виявлені у 64 (87,5 %) дітей з ДСТ та у 27 (75 %) дітей без ДСТ із зон радіаційного контролю, частіше у дітей з клінічними ознаками ДСТ відмічені зміни венозного відтоку та функціональних дихальних проб, що суттєво не відрізнялось від аналогічних результатів [82]. Таким чином, проведення РЕГ

є чутливим методом виявлення судинних порушень у дітей із зони підвищеного радіаційного контролю, проте не доступним для широкого використання, що обґрунтовувало необхідність використання інших методик.

Аналіз результатів загальноклінічного лабораторного обстеження показав, що показники загального аналізу крові, сечі, біохімічні показники вуглеводного та ліпідного обмінів в сироватці крові загалом суттєво не відрізнялись в групах порівняння. Не зважаючи на досить високу частоту виявлення надлишкової ваги в обстежених дітей, серед показників ліпідного обміну в обстежених з зон підвищеного радіаційного контролю, відзначене тільки зниження вмісту β -ліпопротеїдів сироватки крові у групі дітей з ДСТ ($31,22 \pm 1,07$ ммоль/л проти $36,12 \pm 2,5$ ммоль/л в обстежених без клінічних ознак ДСТ), вміст тригліцеридів та холестерину в сироватці крові у дітей з-та без ДСТ суттєво не відрізнявся ($1,22 \pm 0,16$ ммоль/л та $1,26 \pm 0,11$ ммоль/л; $4,25 \pm 0,11$ ммоль/л та $4,24 \pm 0,19$ ммоль/л відповідно).

Отримані результати відрізнялися від даних інших дослідників [54, 72], які виявляли підвищення в сироватці крові концентрації тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності у дітей з ДСТ, що могло бути обумовлене більш старшим віком обстежених та особливостями харчування дітей з інших місць мешкання.

Проведена оцінка вмісту біохімічних маркерів ЕД в сироватці крові виявила вірогідне ($p < 0,05$) підвищення вмісту продуктів обміну NO в сироватці крові дітей з ДСТ ($9,56 \pm 1,47$ мкмоль/л проти $6,47 \pm 1,43$ мкмоль/л у дітей без клінічних ознак ДСТ) та збільшення значень LA ($240,13 \pm 10,62$ мкмоль/л проти $225,96 \pm 10,89$ мкмоль/л у дітей без ДСТ), що свідчило про зростання ризику розвитку ЕД та асоційованих з нею порушень при ДСТ. Причому, у дітей зі значними змінами на ЕКГ та КІГ при ДСТ

вміст NO в сироватці крові сягав $11,72 \pm 1,24$ мкмоль/л, LA $222,2 \pm 16,91$ мкмоль/л, що відображало важливе значення компенсаторної вазодилатації для уникнення тканинної гіпоксії. За отриманими даними, найбільшу значимість мав показник співвідношення LA/NO, який суттєво ($p < 0,05$) зменшувався у дітей з ДСТ ($25,12 \pm 1,5$) в порівнянні з показником у групі дітей без ДСТ ($34,92 \pm 2,3$). Важливо відмітити, що найменші його значення (до 18,95-20) спостережені у дітей з ожирінням та хронічними захворюваннями щитоподібної залози на тлі ДСТ. Винайдена взаємозалежність показників ліпідного обміну в сироватці крові обстежених дітей та маркерами ЕД: вмістом LA та рівнем тригліцеридів ($r = 0,88$), холестерину ($r = -0,82$), β -ліпопротеїдів ($r = -0,64$) в сироватці крові; та зворотній взаємозв'язок між наявністю в обстежених дітей ожиріння та вмістом NO ($r = -0,83$). Отримані дані дозволяють припустити, що дисліпідемія і підвищення проникності ліпідів через судинну стінку у дітей з зон підвищеного радіаційного контролю сприяє зміні її структури і викиду біологічно-активних речовин з розвитком ЕД.

Інші дослідники [178] також відмічали прояви ЕД у дітей з ДСТ, проти у дітей з зони підвищеного радіаційного контролю аналогічних досліджень протягом виконання роботи нами не знайдено.

Оцінка вмісту вітаміну Д в сироватці крові обстежених дітей свідчила про його дефіцит у дітей з клінічними ознаками ДСТ ($13,49 \pm 3,01$ нг/мл) та його недостатність у групі дітей без ДСТ ($21,68 \pm 5,68$ нг/мл).

Оскільки за даними попередніх дослідників відмічені співставимі значення низького вмісту вітаміну Д в сироватці крові у дітей в Україні [11, 14, 15, 49, 68, 70, 72], та доведений вплив його недостатності на фізичну активність та недостатність ендотелій-залежної вазодилатації [72, 244], отримані в роботі дані дозволяють підкреслити переважання судинно-розширюючих стимулів у дітей з ДСТ з зони підвищеного радіаційного

контролю, що відрізняє їх від дітей з проявами вегетативної дисфункції з інших регіонів мешкання. За даними проведеного дослідження у всіх обстежених дітей з вмістом вітаміну Д менше 20 нг/мл в сироватці крові відмічені прояви вегетативних порушень. Проте проведений кореляційний аналіз між маркерами ЕД та вмістом вітаміну Д не показав достовірного взаємозв'язку.

Аналіз комплексних показників ЕКГ, зареєстрованої ІВК ПКД «Кардіо-пульс», виявив наявність помірних електрофізіологічних змін у міокарді у 55 (74,8 %) дітей з ознаками ДСТ з зон підвищеного радіаційного контролю, зміни загально-регуляційних процесів відбувались переважно за рахунок вегетативного дисбалансу: SDNN у дітей з ДСТ становила $59,37 \pm 18,99$ мс проти $64,58 \pm 29,93$ мс у дітей без ДСТ та RMSSD ($53,51 \pm 3,63$ мс у дітей з ДСТ, $68,25 \pm 2,37$ мс у дітей без ДСТ). Порушення серцевого ритму спостережене у 43,84 % дітей з ознаками ДСТ з вірогідно ($p < 0,05$) більшою частотою, ніж у осіб без ознак ДСТ (8,3 %). Порівняно з даними стандартної 12-канальної ЕКГ ІВК ПКД «Кардіо-пульс» дозволяв виявляти порушення серцевого ритму в 1,4 рази частіше. Під час аналізу варіабельності серцевого ритму визначено, що в переважній більшості обстежених дітей в обох групах спостереження переважав вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи. За критеріями Стьюдента та χ^2 достовірно знижений показник HFp ($47,57 \pm 2,95$ % у дітей з ДСТ при $57,75\% \pm 3,32$ % у дітей без ДСТ та референтних значеннях 70-100%) свідчив про порушення регуляції тону судин переважно з боку парасимпатичного відділу центральної нервової системи.

За отриманими за даними ІВК ПКД «Кардіо-пульс» більшість показників конфігурації зубців ЕКГ у групі дітей з ДСТ мали тенденцію до зниження. Найбільш суттєві зміни спостережені в I відведенні.

Так, за отриманими даними, у дітей з ДСТ із зони підвищеного радіаційного контролю достовірно ($p \leq 0,05-0,1$) були зменшені у I відведенні площі зубця T $63,28 \pm 3,59$ мВ·с у дітей з ДСТ (проти $102,88 \pm 4,38$ мВ·с у дітей без ДСТ) та комплексу QRS $0,09 \pm 0,01$ мВ·с (проти $0,13 \pm 0,01$ мВ·с у дітей без ДСТ); амплітуди зубців T $1593,15 \pm 88,2$ мВ (проти $2607 \pm 57,6$ мВ у дітей без ДСТ, при референтних значеннях 225–350 мВ); зубця R $2112,1 \pm 204,1$ мВ (проти $4077,25 \pm 648,86$ мВ у дітей без ДСТ, при референтних значеннях 650–900 мВ); зубця S до $-511,96 \pm 28$ мВ (проти $668,58 \pm 130,1$ мВ у дітей без ДСТ); та зубця r $426,66 \pm 81,1$ мВ (проти $700,92 \pm 102,65$ мВ у дітей без ДСТ, при референтних значеннях 0–125 мВ). У дітей з контрольної групи, які не мешкали в зоні підвищеного радіаційного контролю та не мали клінічних ознак ДСТ, зазначені показники відповідали нормальним значенням: (амплітуда зубця r у I відведенні $700,92 \pm 102,65$ мВ, амплітуда зубця R у I відведенні $4077,25 \pm 648,86$ мВ, амплітуда зубця S у I відведенні $-668,58 \pm 130,1$ мВ, амплітуда зубця T у I відведенні $2607 \pm 57,6$ мВ, площа зубця T у I відведенні $102,88 \pm 4,38$ мВ·с, площа комплексу QRS у відведенні I, $0,13 \pm 0,01$ мВ·с).

Отримані дані підкреслюють наявність односпрямованих змін з боку міокарда при ДСТ та внаслідок радіаційного випромінювання, таким чином, наявність ДСТ у дитини із зони підвищеного радіаційного контролю постає більш значущим негативним чинником щодо розвитку патології ССС.

Спостережені зміни підйому т. J у I відведенні до $19,37 \pm 9,1$ мВ та зміщення ST через 0,08 с після т. J, яке склало $0,32 \pm 0,02$ мВ (проти $0,46 \pm 0,06$ мВ у дітей без ДСТ), виявлене збільшення тривалості інтервалу QT $0,44 \pm 0,002$ мс у дітей з ДСТ (проти $0,42 \pm 0,007$ мс у дітей без ДСТ) свідчили про наявність прихованих субклінічних електрофізіологічних порушень у дітей з ДСТ із зони підвищеного радіаційного контролю, які могли бути

обумовлені диспластико-асоційованими змінами структури серцевого м'язу або впливом небажаних чинників зовнішнього середовища. Зазначених змін не спостережено у дітей з контрольної групи, які мешкали поза зоною радіаційного контролю (підйом точки J $45,32 \pm 8,51$ мВ, зміщення сегменту ST через 0,08 с після точки J у відведенні I $0,44 \pm 0,05$ мВ). Збільшення тривалості інтервалу QT у дітей з ДСТ відображало подовження електричної систоли серця та зменшення компенсаційних можливостей відновлення міокарду, таким чином, наявність ДСТ у дитини є незалежним несприятливим чинником потенційного розвитку кардіометаболічних порушень.

Суттєві порушення амплітуди зубця r у I відведенні та ознаки асиметрії зубця T ($1,68 \pm 0,28$ проти $1,4 \pm 0,16$ у дітей без ДСТ при референтних значеннях 0,45-0,7) свідчили про наявність незначних кардіометаболічних змін, які більш виражені були у дітей з ДСТ. Показник симетрії зубця T за співвідношенням максимальних похідних у I відведенні був найбільш значно знижений у дітей з ознаками ДСТ ($0,26 \pm 0,01$) порівняно з референтними значеннями (0,45–0,7). Асиметрія зубця T у I відведенні за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» у дітей з ДСТ може розглядатися як прогностично несприятливий чинник розвитку патології міокарда в майбутньому. Виявлено зниження індексу амплітуд площ зубців ЕКГ у I відведенні ($40,41 \pm 1,01$ у дітей з ДСТ та $38,66 \pm 2,09$ у дітей без ДСТ при референтних значеннях 75–100) та помірне зменшення індексу співвідношення фаз ЕКГ ($33 \pm 3,64$ у дітей з ДСТ та $36,08 \pm 5,36$ у дітей без ДСТ) порівняно з нормативними значеннями (75–100) в обох групах, що свідчило про більш високу частоту дисметаболічних змін у міокарді.

Аналогічні зміни виявлені в інших відведеннях, виразними та односпрямованими вони були у відведеннях II, aVL.

Зазначене свідчить про можливість використання в якості скринінгового дослідження стану ССС, коли немає необхідності уточнювати локалізацію ураження міокарду, лише показників I відведення за ІВК ПКД «Кардіо-пульс». Оскільки за даними попередніх дослідників ІВК ПКД «Кардіо-плюс» може використовуватися для раннього виявлення ішемічної хвороби серця у дорослих та прихованих кардіометаболічних порушень у дітей з ревматичними хворобами [230-232], отримані в даній роботі результати дозволяють запропонувати його більш широке впровадження в педіатричну практику. Причому найбільше значення щодо виявлення ранніх диспластико-асоційованих змін у міокарді дитини за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» матимуть оцінка амплітуди та площі зубця Т у I відведенні та оцінка ступеню симпатикотонії за LFn.

Проведений аналіз комплексних показників сану ССС показав, що оперативний контроль стану міокарда був у межах референтних значень в обох групах спостереження ($82,55 \pm 11,38$ у дітей з ДСТ, $76,5 \pm 16,09$ у дітей без ДСТ). Лише у 6 (8,3 %) хворих з ознаками ДСТ індекс стаціонарності міокарда не відповідав нормі. Ознаки серцевої недостатності не виявлені в обох групах спостереження. Золоте січення було відхилене від норми в 5 (18,51 %) випадках з- та в 1 (8,3 %) випадку без ознак ДСТ. Комплексний показник стану міокарда у дітей з ДСТ дорівнював $73,22 \pm 4,85$ ($69,83 \pm 5,92$ у дітей без клінічних ознак ДСТ), причому в межах нормальних значень (75–100) був лише у 32 (44,84 %) обстежених пацієнтів з проявами ДСТ та у 9 дітей (25 %) без проявів ДСТ, що вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялося. Індекс Макруза дорівнював $2,23 \pm 0,93$ у дітей з ДСТ та $2,01 \pm 0,5$ у дітей без ДСТ, він відповідав референтним значенням (1,1–1,6) серед дітей з ДСТ лише у 14 (19,17 %) випадках. Середні показники стану резерву міокарда в жодному випадку не відповідали нормі 75–100 % ($65,88 \pm 4,4$ % у дітей з ДСТ, $64,16 \pm 6,12$ % у дітей без ДСТ), що свідчило про виражені зміни рівня

адаптації дітей із зон радіаційного контролю. Під час оцінювання психоемоційного стану за результатами реєстрації ЕКГ ІВК ПКД «Кардіо-пульс» нормальний показник за Машиним (1) виявлений у 43,85 % дітей з ДСТ та у 58,33 % дітей без ДСТ, що свідчило про більш часті психоемоційні порушення при ДСТ та їх потенційний вплив на функціонування ССС.

Попередні дослідники також виявляли тотожні психоемоційні зміни у дітей з зони підвищеного радіаційного контролю та у дітей з ДСТ [130, 224], проте використана в даній роботі методика є більш універсальною та дозволяє використати одноразове дослідження замість проведення ЕКГ, КІГ, обстеження у психолога.

Кореляційний аналіз дозволив виявити тісні взаємозв'язки між показниками ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-пульс», клінічними та біохімічними показниками. Так наявність хронічного компенсованого тонзиліту і хронічного риніту у дітей з ДСТ сприяла порушенню контролю регуляції ($r=0,69$), підвищенню симпатичного тону (з LF $r=0,75$) та активності вазомоторного центру ($r=-0,56$), форми S–T ($r=0,68$) та інших показників метаболічних порушень у міокарді. Крім інтоксикаційного синдрому, на електрофізіологічні показники ССС у дітей з ДСТ суттєво впливала наявність ожиріння: на порушення симпатичного тону за LF ($r=0,75$), симетрію зубця Т за співвідношенням площин трикутників у I відведенні ($r=0,53$), індекс амплітуд площин ($r=0,51$), тощо. Це свідчило, що ожиріння через активацію симпатичної нервової системи здатно призводити не лише до підвищення постнавантаження на міокард, але й сприяти погіршенню перфузії, розвитку кардіометаболічних порушень, що особливо небезпечно у дітей з ДСТ. Численні винайдені взаємозв'язки між рівнем гемоглобіну та показниками ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» - LF ($r=0,56$), амплітудою зубця Т ($r=0,67$) та зубця S ($r=-0,53$) у I відведенні, індексом співвідношення фаз ЕКГ ($r=0,52$); а також між рівнем еритроцитів у загальному аналізі крові і

зміщенням сегмента S–T у I відведенні та ($r=0,62$); оперативним контролем за станом міокарда ($r=0,57$) тощо, свідчили про те, що недостатня насиченість киснем крові має незалежний вплив на процеси метаболізму в міокарді, що поглиблює зміни, які розвиваються на тлі ДСТ. З ендокринних порушень у дітей із зони радіаційного контролю метаболізм міокарда найбільш порушували стани, що супроводжувалися підвищенням вмісту ТТГ в крові, який впливав і на метаболічні, і на регуляторні процеси в серцевому м'язі (з PNN20% $r=0,52$; з LFn $r=-0,58$; з HFn $r=0,58$). Проте і наявність нетоксичного дифузного зобу в більшій мірі обумовлювала зміни показників вегетативного балансу ($r=0,57$), LFn ($r=0,61$), HFn ($r=-0,61$). Висока частота виявлення ендокринної патології у людей із зон радіаційного контролю [166, 169, 240] відповідала даним даного дослідження, причому хвороби щитоподібної залози постають додатковим негативним чинником розвитку серцево-судинної патології у дитини з наявністю клінічних ознак ДСТ.

Оскільки ендокринні порушення, навіть субклінічні, можуть впливати на обмін речовин у всіх тканинах, а найбільш значущими для ССС є зміни в ліпідному обміні, кореляційний аналіз виявив численні кореляційні взаємозв'язки: між рівнем β -ліпопротеїдів та оперативним контролем стану міокарда ($r=-0,59$), інтегральним показником S–T у I відведенні ($r=-0,58$), станом резерву міокарда ($r=0,54$), індексом співвідношення фаз ЕКГ ($r=-0,768$), тощо; між рівнем тригліцеридів та показником оперативного контролю регуляції ($r=-0,59$), ЧСС ($r=0,812$), SDNN ($r=-0,57$), індексом напруження ($r=0,95$), триангулярним індексом ($r=0,72$), вегетативним балансом 2 ($r=0,87$), K1 ($r=0,801$), індексом Макруза ($r=-0,57$), тощо. Отримані дані підтверджують негативний вплив навіть мінімальних порушень ліпідного обміну на функціональний стан ССС. Кореляційний аналіз не виявив цільної взаємозалежності між показниками ІВК ПКД «Кардіо-пульс» та маркерами ЕД: оперативний контроль регуляції міокарда

та LA ($r=0,403$), амплітуда зубця S, площа зубця T, активність центру вазомоторної регуляції та NO ($r=-0,343$, $r=0,331$, $r=0,384$ відповідно). Тобто, за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» у дітей із зони радіаційного контролю приховані порушення електрофізіологічної активності міокарду спостерігались як у дітей з ДСТ, так і у дітей без ДСТ, але у дітей з ДСТ вони були більш виражені. Виявлення змін і у дітей без ДСТ могло побічно свідчити, що іонізоване випромінювання може бути незалежним чинником порушень стану ССС у дітей.

Винайдене і підвищення майже вдвічі провідних показників сфігмограми за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» у дітей з ДСТ з зони радіаційного контролю (АПХ $4409,1\pm 651,2$ мВ у дітей з ДСТ проти $2828,75\pm 404,6$ мВ у дітей без ДСТ, АДХ $2542,3\pm 354,6$ мс у дітей з ДСТ проти $1380,75\pm 307,9$ мВ у дітей без ДСТ, ВІ $2637,56\pm 371$ мВ у дітей з ДСТ проти $1606,92\pm 261,8$ мВ у дітей без ДСТ), причому зміни виявлялись у 60 (81,48 %) дітей з ДСТ та у 27 (75 %) дітей без ДСТ, що загалом було на 10 % вище, ніж при оцінці реовазографії кінцівок.

Дані попередніх дослідників, які оцінювали сфігмограму у дітей з ДСТ, показали значне зниження еластичності судинної стінки [195, 207], проте, у дітей із зони підвищеного радіаційного контролю аналогічні дослідження не були проведені.

Проведений кореляційний аналіз показав, що циркуляторна гіпоксія сприяла вазоконстрикції, порушенню скорочувальної здатності судин та їхньої еластичності [виявлені взаємозв'язки між числом еритроцитів крові та ІВХ1 ($r=0,59$), ЧН1 ($r=-0,64$), ТД2 ($r=0,55$); між вмістом гемоглобіну та ТАФ1 ($r=-0,68$), ТДФ1 ($r=0,6$), ІВХ1 ($r=0,61$), ЧН1 ($r=-0,73$)]. Відмічена більш щільна взаємозалежність між вмістом тригліцеридів та показниками сфігмограми в групі дітей з ДСТ, найбільш суттєва з АПХ2 $r=0,77$ та АДХ2 $r=0,79$ ($p<0,05$). Наявність дифузного зоба також впливала на показники

сфігмограми (АПХ1 $r=-0,61$; АДХ1 $r=0,63$; ВІ1 $r=0,63$), особливо, при зростанні ТТГ (з ТДФ1 $r=-0,51$), таким чином, при недостатній функції щитоподібної залози спостерігалися зміни пульсового кровонаповнення і порушення припливу і відтоку крові в момент максимального розтягнення судини.

На підставі виявлених вище клінічних факторів ризику розвитку проявів патології ССС була розроблена система прогностичних коефіцієнтів підвищеного ризику розвитку порушень з боку ССС у дітей, що включала найбільш значущі фактори (наявність у дитини ознак ДСТ, анамнестичних факторів ускладненого перебігу вагітності та пологів її матері, ускладненого проявами диспластико-асоційованими та ССС ураженнями сімейного анамнезу, наявність шкідливих звичок у батьків, неотримання вітаміну Д в перший рік життя дитини, тривалість грудного вигодовування менше 6 міс., наявність супутньої соматичної патології, наявність ознак вегетативної дисфункції, виявлення порушень ліпідного обміну, наявність ЕД за оцінкою ІВК ПКД «Кардіопульс»).

Проведений аналіз показав, що зростання кількості зазначених ознак призводить до збільшення вірогідності розвитку клінічних проявів серцево-судинних порушень у дитини. Оцінка сукупної кількості несприятливих щодо ризику розвитку серцево-судинних порушень факторів висвітлила, що у половини дітей з ДСТ налічується водночас 6 та більше зазначених чинників. Серед додатково проанкетованих дітей у 18 (25 %) дітей з ДСТ визначалась наявність 5 несприятливих чинників, у 7 (9,6 %) – 4 факторів. Тоді як серед дітей без ДСТ 4-6 ознак мали загалом лише 8 (22,22 %) обстежених.

В середньому у дітей з ДСТ оцінений за запропонованою прогностичною моделлю ризик розвитку серцево-судинних порушень був

вірогідно вищим ($p=0,05$) і складав $5,08\pm 0,02$ балів (проти $2,55\pm 0,04$ балів у дітей без клінічних ознак ДСТ).

На IV етапі дослідження з метою визначення впливу призначення препаратів вітаміну Д для корекції функціональних порушень ССС і ЕД 33 дітям з ознаками ДСТ, в яких виявлений ризик за запропонованою прогностичною моделлю та/чи були виявлені несприятливі зміни за ІВК ПКД «Кардіо-пульс», додатково було призначено препарат холекальциферолу у дозі 2000 МО на добу та після 3-місячного курсу проведена оцінка найбільш значущих параметрів ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-пульс», показників ліпідного обміну та біохімічних маркерів ЕД. Після проведеного курсу прийому препарату вітаміну Д відмічалось зменшення частоти надання дітьми скарг з боку ССС на 32,25 %, та зменшення частоти виявлення у них трофічних порушень з 77,6 % до 60,53 %. Призначення препаратів вітаміну Д, навіть в профілактичній дозі, сприяло підвищенню вмісту сироваткового 25(ОН)Д до досягнення його значень у дітей без ДСТ, зниженню вмісту LA та NO в сироватці крові, що відображало тенденцію до нормалізації функції ендотелію у дітей з ДСТ, проте суттєво не впливало на показники ліпідного обміну.

Отримані дані показали односпрямованість впливу вітаміну Д щодо корекції провідних маркерів ЕД поряд з використовуваними раніше донаторами NO L-аргініну, цитруліну [75, 212], в тому числі, односпрямований вплив на біоелектричну активність міокарду та вегетативну регуляцію [12, 60-62].

Аналіз отриманих результатів показав і позитивний вплив курсу вітаміну Д на маркери ендотеліальної дисфункції в сироватці крові у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю: LA знизився до $223,07\pm 11,3$ мкмоль/л, NO до $8,18\pm 1,73$ мкмоль/л, що наближало ці

показники до їх значень у дітей без клінічних проявів ДСТ з цього регіону.

Також у дітей з ДСТ прийом вітаміну Д сприяв підвищенню його вмісту в сироватці крові з $13,49 \pm 3,0$ нг/мл до $20,42 \pm 2,24$ нг/мл. Тобто, використання профілактичного курсу вітаміну Д, не зважаючи на позитивний вплив на показники ЕД, не призвело до досягнення його нормального вмісту в крові обстежених дітей. Це було обумовлене необхідністю використання з такою метою більш високих 2000-4000 МО доз вітаміну Д [74, 127].

Після завершення курсу холекальциферолу наявність метаболічних змін на стандартній 12-канальній ЕКГ була зареєстрована також на 36,99 % випадків рідше ($p < 0,1$). Проведений аналіз стану міокарду та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВК ПКД «Кардіо-пульс» у дітей показав, що призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ призводить до покращення функціонального стану ССС.

Загалом прийом вітаміну Д у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю сприяв і тенденції до нормалізації провідних електрофізіологічних показників за ІВК ПКД «Кардіо-пульс»: RMSSD підвищився з $53,51 \pm 3,63$ мс до $58,61 \pm 4,12$ мс; LFn знизився з $67,65 \pm 5,23$ % до $47,89 \pm 3,01$ %, HFn підвищився з $47,57 \pm 2,95$ % до $51,51 \pm 3,05$ %. Також після отримання курсу вітаміну Д вірогідно ($p < 0,05$) підвищилися амплітуди зубця r у I відведенні та до $446,68 \pm 27,44$ мВ, зубця Q до $-80,45 \pm 36,3$ мВ, зубця R до $2691,19 \pm 239,51$ мВ, зубця S $-603,48 \pm 113,71$ мВ, зубця T до $1654,71 \pm 130,63$ мВ. Поряд з цим була відмічена і нормалізація кардіометаболічних показників (так, площа зубця T у I відведенні знизилась до $58,91 \pm 4,77$ мВ·с, інтервал QT у дітей з ДСТ став менший - $0,38 \pm 0,009$ мс).

За оцінкою показників сфігмограми відмічена і нормалізація середніх значень АПХ з $4409,12 \pm 651,2$ мВ до $2289,26 \pm 271,44$ мВ, АДХ знизилася з $2542,29 \pm 354,6$ мВ до $1221,13 \pm 130,97$ мВ, ВІ зменшилась з $2637,56 \pm 371,8$ мВ до $1251,16 \pm 257,41$ мВ.

Узагальнюючи вищезазначене можна відмітити, що за результатами проведеного дослідження, в більшій мірі вітамін Д впливав на показники функціонального стану судин (АПХ, АДХ, ВІ), ніж на кардіометаболічні показники та показники функціонального стану міокарду. Відзначена після курсу вітаміну Д нормалізація глибини інцизури сфігмограми (зменшення ВІ) відображала відновлення еластичності судин, зменшення вазодилатації та нормалізацію кровонаповнення тканин. Враховуючи спостережене вірогідне зниження LFn, можна припустити, що на ці процеси мало додатковий вплив підвищення їх тонузу завдяки нормалізації кальцієвого обміну після використання вітаміну Д. Необхідно відмітити нормалізацію взаємозалежності між регуляційними показниками ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-плюс» зі співвідношенням LA/NO в сироватці крові дітей з ДСТ (r з RMSSD до 0,0241, PNN50 до 0,338, LFn до -0,698 та HFn до 0,681, оперативний контроль стану міокарду до 0,352) та показниками метаболізму міокарду (амплітудою і симетрією зубця Т та з усіма біохімічними показниками ендотеліальної дисфункції: NO та LA в сироватці крові та їх співвідношенням), що свідчило про безумовний безпосередній вплив прийому вітаміну Д і на кардіометаболічні порушення у дітей з ДСТ. Оцінка взаємозв'язків показників стану судин з LA/NO також показала їх повне відновлення до відповідності їх значень у дітей без ДСТ (до -0,022 АПХ1, до -0,003 АПХ2 та ВІ до -0,092).

Узагальнюючи отримані дані, необхідно відмітити, що у дітей з ДСТ розвиваються поєднані метаболічні порушення ліпідного обміну та обміну оксиду азоту, які сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції та

вегетативних порушень. Оцінка функції ендотелію є складною та малодоступною для широкого кола клініцистів, тому скринінгове застосування ІВК ПКД «Кардіо-пульс» є вагомою її альтернативою. Призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ сприяє підвищенню його вмісту в крові, суттєвому зменшенню частоти виявлення клінічних проявів порушень ССС та вегетативної регуляції, водночас з нормалізацією електрофізіологічних та біохімічних показників ендотеліальної дисфункції (LA, NO та LA/NO), проте можливість використання більш високих лікувальних доз вітаміну Д в разі наявності клінічних проявів уражень ССС у дітей з ДСТ потребує подальшого дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз присвяченої проблемі літератури показав, що частота виявлення дітей з ознаками ДСТ коливається в широких межах 13-70%. Діти з ДСТ частіше мають прояви серцево-судинних уражень, ознаки ЕД, зміни вмісту мікро-, макроелементів та вітамінів в різних тканинах організму. На розвиток ЕД суттєвий вплив має радіаційне опромінення. Проте не знайдено даних щодо особливостей перебігу ДСТ та диспластико-асоційованих ССУ у дітей з зон підвищеного радіаційного контролю та досліджень ЕД у дітей з ДСТ шляхом інструментального обстеження, інформації про вплив вітаміну D на її розвиток.
2. За даними проведеного дослідження ознаки ДСТ у дітей-нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС виявлені у 66,97% випадків, серед яких найчастішими були порушення постави (89,0%), мікроаномалії серця та судин (49,7%), плоскостопість (65,8%), деформація грудної клітини (12,3%), гіпермобільність суглобів (38,4%). У 83,5% обстежених дітей з ДСТ спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату зі структурно-функціональними змінами внутрішніх органів. Значущими чинниками формування клінічних проявів ДСТ були: вагітність ускладнена внутрішньо-утробними інфекціями [Pr=0,027, OR=7,58 (95% ДІ: 0,95-60,47)] та супутніми захворюваннями матері [Pr=0,005, OR=4,70 (95 ДІ:1,50-14,72)], передчасні пологи [Pr=0,038, OR=6,89 (95% ДІ: 0,96-5,22)], відсутність або короткий термін (менше 6 місяців) грудного вигодовування [Pr=0,0001, OR=6,29 (95% ДІ: 2,43-16,24)] та відсутність постнатального профілактичного призначення вітаміну D [Pr=0,001, OR=0,25 (95% ДІ: 0,11-0,58)].
3. Діти з ДСТ мали клінічні прояви змін з боку ССС у 3,38 рази частіше, ніж діти без клінічних ознак ДСТ. Найвища частота порушень функціонального стану ССС спостережена у дітей 12-14 р. (Pr=0,236).

Незалежними факторами виявлення змін з боку ССС у дітей з ДСТ були: ожиріння, хронічні вогнища інфекції, відсутність призначення 25(ОН)Д протягом першого року життя. За даними загальноприйнятих інструментальних досліджень виявлена більша на 18,23% ($p < 0,05$) частота функціональних порушень з боку судин у дітей з ДСТ.

4. У дітей з ДСТ виявлена тенденція до зменшення вмісту β -ліпопротеїдів в сироватці крові [$31,22 \pm 1,07$ ммоль/л], аналіз провідних біохімічних показників функції ендотелію показав, що у дітей з ДСТ спостережені несуттєво більші значення вмісту L-аргініну [$240,13 \pm 10,62$ мкмоль/л проти $225,96 \pm 14,89$ мкмоль/л у дітей без ДСТ] та оксиду азоту в сироватці крові [$9,56 \pm 1,47$ мкмоль/л проти $6,47 \pm 1,43$ мкмоль/л ($p < 0,05$)], які корелювали з виразністю анемії ($r = -0,94$), показниками ліпідного обміну та наявністю ожиріння ($r = -0,83$). Найбільш інформативним серед біохімічних маркерів ЕД у дітей з ДСТ є вміст NO в сироватці крові.
5. Встановлено, що використання ІВК ПКД «Кардіо-пульс» є більш інформативним методом діагностики стану ССС, ніж оцінка стандартної ЕКГ та РЕГ. Кардіометаболічні зміни за оцінкою форми і тривалості зубця Т за ІВК ПКД виявлялися у дітей з ДСТ в 1,4 рази частіше, ніж за допомогою стандартної ЕКГ, зміни з боку судин на 10 % частіше, ніж за допомогою РЕГ.
6. Серед показників ІВК ПКД «Кардіо-пульс П» у дітей з ДСТ найбільш змінені були показники симпатичної та парасимпатичної регуляції (LFn, HFn), індекс співвідношення фаз ЕКГ, амплітуда зубця R у I відведенні та площа зубця T у I відведенні, що відображало суттєвіше значення порушень вегетативного тону в розвитку ССС змін при ДСТ. Порушення функції щитоподібної залози [за зв'язком між наявністю нетоксичного дифузного зоба та LFn ($r = 0,61$), HFn ($r = -0,61$), рівнем ТТГ та PNN 20% ($r = 0,52$), PNN 50 % ($r = 0,51$), LFn ($r = -0,58$), HFn ($r = 0,58$)] та ліпідного обміну [між рівнем β -ліпопротеїдів та

оперативним контролем за станом міокарда ($r=-0,59$), індексом співвідношення фаз ЕКГ ($r=-0,768$); між рівнем холестерину та амплітудою зубців R ($r=0,62$) та T у I відведенні ($r=0,51$); між рівнем тригліцеридів та вегетативним балансом 2 ($r=0,87$), індексом стаціонарності міокарда ($r=0,76$); наявність хронічних вогнищ інфекції [зв'язок між наявністю хронічного компенсованого тонзиліту та показником оперативного контролю регуляції ($r=0,69$), інтегральним показником форми S–T у I відведенні ($r=0,68$), тощо); ожиріння (виявлені взаємозв'язки між ожирінням та LF ($r=0,75$), та площею зубця T у I відведенні ($r=-0,504$)] є незалежними негативними чинниками серцево-судинних порушень у дітей. Оскільки між біохімічними маркерами ЕД (співвідношенням NO/LA в крові) та електрофізіологічними показниками функціонального стану міокарда (RMSSD, LFn, АПХ та ВІ) у дітей з ДСТ існують певні взаємозв'язки, реєстрація ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-плюс» дозволяє оцінити ступінь ЕД у дітей з клінічними ознаками ДСТ.

7. Вміст вітаміну Д в сироватці крові був значно зменшеним в обох групах спостереження [$21,68 \pm 5,68$ нг/мл проти $13,49 \pm 3,01$ нг/мл у дітей з ДСТ ($p < 0,05$)]. Виявлена зворотна залежність між вмістом вітаміну Д у сироватці крові дітей з ДСТ та ступенем вегетативних порушень за даними оцінки ЕКГ ПАК «Кардіо-пульс П» [з SDNN ($r=0,905$), з RMSSD ($r=0,918$), індекс напруження ($r=-0,894$), триангулярний індекс ($r=-0,929$)]. Призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ сприяє зростанню його вмісту в крові, зменшенню частоти виявлення клінічних проявів порушень ССС, водночас з нормалізацією електрофізіологічних та біохімічних показників ЕД [LA сироватки крові після лікування $223,07 \pm 11,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$); NO $8,18 \pm 1,73$ мкмоль/л ($p < 0,05$)]. В більшій мірі у дітей з клінічними ознаками ДСТ після прийому препарату вітаміну Д нормалізуються функціональні показники судинного тону (АПХ та АДХ, глибина

інцизури сфігмограми), що відображає відновлення еластичності судин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою виявлення ранніх кардіометаболічних порушень та проявів ендотеліальної дисфункції у дітей з ДСТ доцільно використовувати ІВК ПАК «Кардіо-пульс». Реєстрація сигналів проводиться за допомогою стандартних засобів реєстрації 12-канальної ЕКГ, програмне забезпечення є доступним для встановлення на персональні комп'ютери лікарів загальної практики. Для моніторингу ендотеліальної дисфункції у дітей з ДСТ достатньою є оцінка показників RMSSD, LFn, АПХ та ВІ. Пацієнтам з виявленням ознак ендотеліальної дисфункції за ІВК ПАК «Кардіо-пульс» необхідно проводити профілактичні заходи для упередження розвитку ССУ.
2. Для виявлення підвищеного ступеню ризику розвитку функціональних порушень ССС у дітей з ДСТ доцільно використовувати розроблену шкалу оцінки значущих анамнестичних і клінічних факторів (додаток 2). В випадку отримання кількості балів більше 0 за запропонованим опитувальником, пацієнти мають підвищений ризик порушень ССС і вимагають проведення профілактичних заходів.
3. Для корекції ендотеліальної дисфункції та зменшення ризику розвитку уражень з боку ССС дітям з ДСТ рекомендовано додавати до метаболічної корекції профілактичні курси вітаміну D в добовій дозі 2 000 МО протягом 3–х місяців.

4. СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Jog NR, James JA. Biomarkers in connective tissue diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1473-1483. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.003.
2. Arnold WV, Fertala A. Skeletal diseases caused by mutations that affect collagen structure and function. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Aug;45(8):1556-67. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.017.
3. Тимофеева ЕП, Карцева ТВ, Рябиченко ТИ, Скосырева ГА. Диспластический марш – термин, означающий хронологическую последовательность формирования симптомов дисплазии соединительной ткани. В: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. М.; Тверь; СПб.: ПРЕ100; 2011. с. 81-7.
4. Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Кесова МИ, Донников АЕ. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. *Клин. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б. В. Петровского.* 2016;4(1):44-50.
5. Кадурина ТИ. Наследственные коллагенопатии: [Клиника. Диагностика. Лечение. Диспансеризация]. СПб.: Нев. диалект; 2000. 271 с.
6. Арсентьев ВГ. Дисплазии соединительной ткани как институциональная основа полиорганных нарушений у детей [автореферат]. СПб.: Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова; 2012. 39 с.
7. Solyeyko OV, Osypenko IP, Galych TV, Chernykh MO. Assessment of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction caused by undifferentiated connective tissue dysplasia. *Wiad Lek.* 2017;70(2 pt 2):282-5.
8. Заремба ЄХ, Рак НО. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію. *Львів. мед. часопис.* 2015;21(2):14-8.
9. Нечаева ГИ, Друк ИВ, Тихонова ОВ, Морозов СЛ. Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана. *Лечащий врач.* 2007;(6):82-4.

10. Коренєв ММ. Діти із сімей ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС на порозі передачі до терапевтичної лікувальної мережі. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008;(4):9-10.
11. Поворознюк ВВ, Плудовські П, редактори. Дефіцит та недостатність вітаміну Д: епідеміологія діагностика профілактика та лікування. Донецьк: Заславський О.Ю; 2014. 261 с.
12. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):255-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.033.
13. Chen N, Wan Z, Han SF, Li BY, Zhang ZL, Qin LQ. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2014;6(6):2206-16.
14. Квашніна ЛВ, Маковська ЮА, Родіонов ВП. D-вітамінна забезпеченість організму в різні вікові періоди дитинства. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015;8(1):40-1.
15. Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Ніколаєнко ВБ, Дудка ІВ, Полук ТА, Людвіг ТА. Забезпеченість вітаміном D, стан кальцієвого та ліпідного обмінів у дітей з системними хворобами сполучної тканини. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015;8(1):69.
16. Богомолець ОО. Вибрані праці. Київ: Наук. думка; 1969. 424 с.
17. Климанська НВ. Діагностика та лікування захворювань сполучної тканини: навч. посіб. Суми: СумДУ; 2004. 122 с.
18. Омельченко ЛІ, Ошлянська ОА, Людвік ТА, Дудка ІВ, Апуховська ЛІ, Чернишов ВП. Показники кальцієвого гомеостазу та моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету при хворобах сполучної тканини у дітей. *Перинатология и педиатрия*. 2006;(1):49-52.
19. Ким ЛБ. Соединительная ткань и проблема социально значимых заболеваний человека. *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер. Биология, клин. медицина*. 2010;8(1):162-70.

20. Данилов РК, Быков ВЛ, редакторы. Общая гистология (учение о тканях). СПб.: СпецЛит.; 2001. 495 с. (Акмаев ИГ, Быков ВЛ, Волкова ОЮ, редакторы. Руководство по гистологии: учеб. пособие: в 2 т.; т. 1).
21. Reinstein E, Pariani M, Bannykh S, Rimoin DL, Schievink WI. Connective tissue spectrum abnormalities associated with spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a prospective study. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(4):386-90. doi:10.1038/ejhg.2012.191.
22. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 2009;71(6):335-71.
23. Guimberteau JC, Delage JP, McGrouther DA, Wong JK. The microvacuolar system: how connective tissue sliding works. *J Hand Surg Eur Vol.* 2010;35(8):614-22. doi:10.1177/1753193410374412.
24. Canas JA, Sweeten S, Balagopal PB. Biomarkers for cardiovascular risk in children. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28(2):103-14. doi:10.1097/HCO.0b013e32835dd0ce .
25. Потехина ЮП. Роль соединительной ткани в организме. *Рос. остеопат. журн.* 2015;(3/4):92-104.
26. Daniels SR. Cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in children and adolescents. *Curr Atheroscler Rep.* 2001;3(6):479-85. doi:10.1007/s11883-001-0038-3.
27. Ахмедли КН. Особенности дефицита макро- и микроэлементов при дисплазии соединительной ткани. *Соврем. педиатрия.* 2017;(4):117-9.
28. Stephens DJ. Cell biology: Collagen secretion explained. *Nature.* 2012 Feb 22;482(7386):474-5. doi: 10.1038/482474a.
29. Чемоданов ВВ, Краснова ЕЕ. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново: ИВГМА Росздрава; 2009. 140 с.
30. Antunes M, Scire CA, Talarico R, Alexander T, Avcin T, Belocchi C, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2019 Feb 26;4(Suppl 1):e000786. doi: 10.1136/rmdopen-

2018-000786.

31. Пянтковський ОС. Аналіз частоти проявів дисплазії сполучної тканини. Східно-Європ. неврол. журн. 2016;(5):33-9.

32. Garcia-Gonzalez M, Rodriguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):739-45.

33. Iudici M, Irace R, Riccardi A, Cuomo G, Vettori S, Valentini G. Longitudinal analysis of quality of life in patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Patient Relat Outcome Meas*. 2017 Feb 2;8:7-13. doi: 10.2147/PROM.S117767.

34. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Feb;30(1):95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002.

35. Pepmueller PH. Undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease, and overlap syndromes in rheumatology. *Mo Med*. 2016 Mar-Apr;113(2):136-40.

36. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):148-57. doi: 10.1002/ajmg.c.31539.

37. Сидорович ОВ. Причини розвитку і розповсющеність недифференціованої дисплазії соединительной ткани у дітей пубертатного віку. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2017;(5):150.

38. Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. New York: Wiley-Liss; 1993. xiii, 709 p.

39. Генова ОА. *Распространенность и некоторые клинико-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков [автореферат]*. Хабаровск: Дальневост. гос. мед. ун-т; 2010. 26 с.

40. Pages N, Gogly B, Godeau G, Igondjo-Tchen S, Maurois P, Durlach J, et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnes Res.* 2003 Mar;16(1):43-8.
41. Оберлис Д, Харланд БФ, Скальный АВ. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб: Наука; 2008. 542 с.
42. Harigae H. Iron metabolism and related diseases: an overview. *Int J Hematol.* 2018 Jan;107(1):5-6. doi: 10.1007/s12185-017-2384-0.
43. Vulont S. Iron metabolism. *Arch Pediatr.* 2017 May;24(5S):5S32-5S39. doi: 10.1016/S0929-693X(17)24007-X.
44. Chen P, Bornhorst J, Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci. (Landmark Ed).* 2018 Mar 1;23:1655-79. doi: 10.2741/4665. PMID: 29293455.
45. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015 Jan;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
46. Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr.* 2013 May 1;4(3):378S-83S. doi: 10.3945/an.112.003483.
47. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013. 693[2] с.
48. Tomczyk M, Nowak W, Jazwa A. [Endothelium in physiology and pathogenesis of diseases]. *Postepy Biochem.* 2013;59(4):357-64. Polish.
49. Квашніна ЛВ, Оніськова ОВ. Забезпеченість вітаміном D та ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи. *Соврем. педиатрия.* 2011;(5):61-4.
50. Громова ОА. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. *Педиатр. фармакология.* 2014;11(1):20-30.
51. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и “болезни цивилизации”: практ. рук. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 799 с.

52. Скородок ЮП, Плотникова ЕВ, Нагорная ИИ, Дитковская ЛВ. Нарушения обмена кальция у детей: учеб.-метод. пособ. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: СПбГПМУ; 2018. 48 с.
53. Крикунова ОВ, Висков РВ. Сердечные тропонины в практике врача. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 236 с.
54. Тяжка ОВ, Горобець НІ, Починок ТВ, Горобець АО, Знова ІБ, Горобець НМ, та ін. Особливості вегетативного статусу у дітей з неврологічною патологією на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Соврем. педиатрия*. 2016;(2):139-42.
55. Друк ИВ, Нечаева ГИ, Осеева ОВ, Поморгайло ЕГ, Максимов ВН, Иванощук ДЕ, и др. Персонафицированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Кардиология*. 2015;55(3):75-84.
56. Омельченко ЛИ, Николаенко ВБ. Нарушения кальциевого гемостаза и их коррекция у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Соврем. педиатрия*. 2008;(1):101-4.
57. Бакулина ЕГ. Клинико-биохимическая диагностика минерального обмена и регулирующих гормонов метаболизма при соединительно-тканых костных дисплазиях. *Кубан. науч. мед. вестн*. 2009;(6):10-3.
58. Zold E, Barta Z, Bodolay E. Vitamin D deficiency and connective tissue disease. *Vitam Horm*. 2011;86:261-86. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00011-3.
59. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest*. 2017 Apr 3;127(4):1146-54. doi: 10.1172/JCI88887.
60. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018 Jun 22;24:9. doi: 10.1186/s40885-018-0094-4.
61. Rai V, Agrawal DK. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):1039-59. doi:

10.1016/j.ecl.2017.07.009.

62. Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 2016;67:261-72. doi: 10.1146/annurev-med-051214-025146.

63. Somjen D, Kulesza U, Sharon O, Knoll E, Stern N. New vitamin D less-calcemic analog affect human bone cell line and cultured vascular smooth muscle cells similar to other less-calcemic analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Mar;140:1-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.007.

64. Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D treatment for connective tissue diseases: hope beyond the hype? *Rheumatology (Oxford).* 2017 Feb;56(2):178-86. doi: 10.1093/rheumatology/kew212.

65. Павленко ОВ, Мельничук ВВ. Забезпеченість вітаміном D3 дітей пубертатного віку з карієсом зубів і дисплазією сполучної тканини. *Соврем. стоматология.* 2014;(5):52-5.

66. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):e371-9. doi: 10.1542/peds.2009-0213.

67. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly.* 2010 Sep 3;140:w13091. doi: 10.4414/smw.2010.13091.

68. Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ. До питання вітаміну D-залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту в дітей із дисплазією сполучної тканини. *Здоров'я ребенка.* 2017;12(8):38-42.

69. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 May;1287(1):45-58. doi: 10.1111/nyas.12129.

70. Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. *Вісн. наук. досліджень.* 2013;(1):37-40.

71. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci.* 2013;70(4):161-72. doi: 10.1080/09674845.2013.11669951.

72. Починок ТВ, Тяжка ОВ, Васюкова ММ, Антошкіна АМ,

Горобець НІ, Журавель ОВ. Забезпеченість вітаміном D3 дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини підліткового віку. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015;7(2):13-7.

73. Campbell MJ. Bioinformatic approaches to interrogating vitamin D receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Sep 15;453:3-13. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.011.

74. Ryan JW, Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D activities and metabolic bone disease. *Clin Chim Acta*. 2013 Oct 21;425:148-52.

75. Степанова ЄІ, Колпаков ІЄ, Зигало ВМ, Боярський ВГ. Корекція ендотеліальної дисфункції у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій за допомогою донатора оксиду азоту. В: *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: зб. наук. пр. Київ: ДІА; 2016;(21):336-44.*

76. Даниленко ОВ. Возможности применения пептидотерапии при НДСТ-ассоциированном остеопорозе. В: *Материалы XIX Международ. науч.-практ. конф. по проблемам биотерапии; 2014 Апр 19; Москва. М.: РегЕиоМед; 2014. с. 56.*

77. Даниленко ОВ, Смирнова НН, Чурилов ЛП. Низкая обеспеченность витамином D у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Тавр. мед.-биол. вестн*. 2017;20(4):50-60.

78. Санеева ГА. Оценка статуса витамина D при гипермобильном синдроме в аспекте костных и внескелетных эффектов. В: *Материалы VII съезда кардиологов Сибир. федерал. округа Будущее - за пациентоориентированной кардиологией совместно с VII Всерос. науч.-практ. конф. Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани; 2017 Окт 5-7; Омск. Омск: Изд-во ОмГТУ; 2017. с. 139-41.*

79. Подчерняева НС. Витамин D и ревматические заболевания у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2018;97(3):149-60.

80. Пальчик СМ, Вороньжев ІО, Крамний ІО. Морфологічні та променеві аспекти діагностики бронхолегеневих захворювань та їх

ускладнень у дітей з дисплазією сполучної тканини (огляд літератури). Перинатология и педиатрия. 2016;(2):133-9.

81. Weiner SM. [Renal Involvement in Connective Tissue Diseases]. Dtsch Med Wochenschr. 2018 Jan;143(2):89-100. German. doi: 10.1055/s-0043-106563.

82. Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. BMC Med. 2013 Apr 4;11:95. doi: 10.1186/1741-7015-11-95.

83. Кильдиярова РР. Метаболизм соединительной ткани у подростков с патологией верхних отделов пищеварительного тракта при дисплазии соединительной ткани. Здоровье, демография, экология финно-угор. народов. 2012;(2):36-8.

84. Иванова МЮ, Цомартова ДА, Карташкина НЛ, Черешнева ЕВ, Бондаренко НН, Кузнецов СЛ. Компенсаторные реакции костной ткани позвоночника у детей с дисплазией соединительных тканей. Морфология. 2016;149(3):92-3.

85. Стяжкина СН, Князев АД, Минаханов ИИ. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике. Современ. инновации. 2016;(5):57-64.

86. Roth NM, Sontag MR, Kiani MF. Early effects of ionizing radiation on the microvascular networks in normal tissue. Radiat Res. 1999 Mar;151(3):270-7.

87. Семенкин АА, Дрокина ОВ, Нечаева ГИ, Живилова ЛА, Женатов АБ. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2013;12(3):29-34.

88. Генова ОА, Ракицкая ЕВ, Учакина РВ, Козлов ВК. Состояние репродуктивной системы у подростков с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Дальневосточ. мед. журн. 2010;(4):55-9.

89. Заремба ЕФ, Рак НО, Шевчун-Пудлик ОМ. Возрастные различия

проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с артериальной гипертензией: прогноз. Лечеб. дело. 2017;(5):26-8.

90. Доценко НЯ, Герасименко ЛВ, Боев СС, Шехунова ИА, Дедова ВО. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста: прогноз. Укр. ревматол. журн. 2012;(1):19-23.

91. Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ИА, Дедова ВО. Взаимосвязь между аритмическим синдромом и дисплазией соединительной ткани. Аритмологія. 2014;(4):39-45.

92. O'Sullivan M, Bruce IN, Symmons DP. Cardiovascular risk and its modification in patients with connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Feb;30(1):81-94. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.003.

93. Beregi JP. Cardiovascular imaging: increasingly efficient. *Presse Med.* 2011 Sep;40(9 Pt 2):e377-8. doi: 10.1016/j.lpm.2011.05.008.

94. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014 Mar;19(2):173-85. doi: 10.1007/s10741-012-9365-4.

95. Нечаева ГИ, Мартынов АИ. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. М.: Мед. информ. агентство; 2017. 399 с.

96. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23;374(25):2441-52. doi: 10.1056/NEJMoa1510687.

97. Domenech B, Pomar JL, Prat-Gonzalez S, Vidal B, Lopez-Soto A, Castella M, et al. Valvular heart disease epidemics. *J Heart Valve Dis.* 2016 Jan;25(1):1-7.

98. Santos-Pardo I, Villuendas R, Salvador-Corres I, Martinez-Morillo M, Olive A, Bayes-Genis A. Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac rhythm disturbances: Present and future perspectives. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:244-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.002.

99. Арсентьев ВГ, Баранов ВС, Шабалов НП. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина

полиорганных нарушений у детей. СПб.: СпецЛит; 2015. 230 с.

100. Sherwin ED, Berul CI. Sudden cardiac death in children and adolescents. *Card Electrophysiol Clin.* 2017 Dec;9(4):569-79. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.008.

101. Jimenez-Jaimez J, Jimenez-Fernandez M, Tercedor L. Sudden cardiac death in children and young adults. *N Engl J Med.* 2016 Sep 29;375(13):1301. doi: 10.1056/NEJMc1609620.

102. Мамасалиев НС, Туйчиев АХ, Мамасалиев ЗН, Саиджанов ЛС, Нишанов ШЮ. Донозологический статус и внезапная сердечная смерть: аспекты оптимизации профилактики. *Кардиология Узбекистана.* 2017;44(2):83.

103. Antoine C, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Mitral valve prolapse: where is the missing link? *J Thorac Dis.* 2016 Sep;8(9):2394-6.

104. Акатова ЕВ, Николин ОП, Мартынов АИ. Эффективность применения препарата "Магнерот®" при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. *CardioСоматика.* 2011;2(1):13-7.

105. Яковлев ВМ, Мартынов АИ, Ягода АВ. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца. Ставрополь: СтГМУ; 2014. 214 с.

106. Горохов СС. Синдром ранней реполяризации желудочков на ЭКГ - современное состояние вопроса. Сообщение 2. *Воен. медицина.* 2013;(4):124-31.

107. Томчик НВ, Ляликов СА, Сущевич НВ, Дадабаевава АН, Жилонова АН. Прогностическая модель аритмического синдрома на основе результатов клинико-инструментального исследования у детей с малыми сердечными аномалиями. *Мед. новости.* 2017;(5):57-60.

108. Pinkert MA, Hortensius RA, Ogle BM, Eliceiri KW. Imaging the cardiac extracellular matrix. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1098:21-44. doi:

10.1007/978-3-319-97421-7_2.

109. Дедова ВО, Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ИА, Герасименко ЛВ. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). Медицина и образование в Сибири, 2011;(2):8-18.

110. Масловская МВ, Лоллини ВА. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предиктор развития нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. 2014;13(3):68-76.

111. Нечаева ГИ, Яковлев ВМ, Друк ИВ, Тихонова ОВ. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Медицина неотлож. состояний. 2011;(1/2):133-8.

112. Есина ЕЮ, Зуйкова АА, Большева ОЕ. Кардиологические аспекты синдрома гипермобильности суставов. Науч.-практ. ревматология. 2011;(4):40-3.

113. Тимофеева ЕП, Рябиченко ТИ, Скосырева ГА, Карцева ТВ. Здоровье детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в онтогенезе. Медицина и образование в Сибири. 2015;(3):20.

114. Malfait F. Vascular aspects of the Ehlers-Danlos Syndromes. Matrix Biol. 2018 Oct;71-72:380-395. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.013.

115. Artoni A, Bassotti A, Abbattista M, Marinelli B, Lecchi A, Gianniello F, Clerici M, Bucciarelli P, La Marca S, Peyvandi F, Martinelli I. Hemostatic abnormalities in patients with Ehlers-Danlos syndrome. J Thromb Haemost. 2018 Dec;16(12):2425-31. doi: 10.1111/jth.14310.

116. Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. Adv Exp Med Biol. 2014;802:129-43. doi: 10.1007/978-94-007-7893-1_9.

117. Терегулов ЮЭ, Хусаинова ДК, Мухаметшина ФН, Абдулганиева ДИ, Мангушева ММ. Роль жесткости артериальной системы и показателей гемодинамики в оценке эндотелиальной функции. Вестн. соврем. клин. медицины. 2014;7(1):17-21.

118. Yildirim A, Kosger P, Ozdemir G, Sahin FM, Ucar B, Kilic Z. Carotid intima-media thickness and elastic properties of aortas in normotensive children of hypertensive parents. *Hypertens Res.* 2015 Sep;38(9):621-6. doi: 10.1038/hr.2015.49.
119. Ecobici M, Stoicescu C. Arterial stiffness and hypertension - which comes first? *Maedica (Buchar).* 2017 Sep;12(3):184-90.
120. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Feb;15(2):97-105. doi: 10.1038/nrcardio.2017.155.
121. Zito C, Mohammed M, Todaro MC, Khandheria BK, Cusmà-Piccione M, Oreto G, et al. Interplay between arterial stiffness and diastolic function: a marker of ventricular-vascular coupling. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014 Nov;15(11):788-96. doi: 10.2459/JCM.0000000000000093.
122. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle. *Atherosclerosis.* 2011 Oct;218(2):263-71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.039.
123. Кузнецова ВВ. Ремоделирование сердца и эластическое сопротивление артериальной системы при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. В: *Материалы Междунар. науч. конф. Медицина: вызовы сегодняшнего дня; 2012 Июнь 20-23; Челябинск. Челябинск: Два комсомольца; 2012. с. 50-3.*
124. Шупина МИ, Нечаева ГИ, Логинова ЕН, Дорохов ГЮ. Распространенность артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач.* 2016;(2):14-6.
125. Романюк АВ. Дослідження ризику виникнення артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2014;(Спецвип 2):194-5.
126. Ягода АВ, Гладких НН, Евсевьева МЕ, Модников КВ. Результаты суточного мониторирования АД у молодых пациентов с синдромом

дисплазии соединительной ткани. Рос. кардиол. журн. 2000;5(6):10-2.

127. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 1;109(3):359-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.020.

128. Артюхов ИП, Галактионова МЮ. Клинико-социальные аспекты нарушений ритма и проводимости сердца у детей. *Рос. педиатр. журн.* 2010;(2):20-4.

129. Мирошников СВ, Нотова СВ, Алиджанова ИЭ, Кияева ЕВ. Вариабельность сердечного ритма и элементного статуса у юношей студентов. *Вестн. восстановит. медицины.* 2013;(2):44-7.

130. Лисенко ВІ. Психологічна корекція психоемоційних станів дітей, що постраждали від наслідків Чорнобильської катастрофи, в санаторно-курортних закладах [автореферат]. Харків: Ун-т внутріш. справ; 1996. 24 с.

131. Журавская ЭЯ, Николаев КЮ, Гырголькау ЛА, Куценогий КП, Чанкина ОВ, Савченко ТИ. Химический статус человека и эндотелиальная функция. Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. 2011;(11):79-83.

132. Сетко АГ, Тришина СП, Лебедькова СЕ, Сетко ИМ, Терехова ЕА, Зинуллин УЗ. Региональные особенности воздействия факторов окружающей среды на детей и подростков с сердечно-сосудистой патологией. *Известия Самар. науч. центра РАН.* 2015;17(5):411-5.

133. Kranias EG, Bers DM. Calcium and cardiomyopathies. *Subcell Biochem.* 2007;45:523-37.

134. Marian AJ, Asatryan B, Wehrens ХНТ. Genetic basis and molecular biology of cardiac arrhythmias in cardiomyopathies. *Cardiovasc Res.* 2020 Jul 15;116(9):1600-19. doi: 10.1093/cvr/cvaa116.

135. Власов ТД. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса, Часть 1. Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2002;1(3):68-77.

136. Орынбасарова КК. Особенности микроциркуляторных

нарушений и гемостаза у детей экологически неблагополучных регионов. Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер. Биология, клин. медицина. 2012;10(3):141-6.

137. Campen MJ. Vascular endothelium as a target of diesel particulate matter-associated toxicants. *Arch Toxicol.* 2012 Apr;86(4):517-8. doi: 10.1007/s00204-012-0806-6.

138. Baek EB, Kim SJ. Mechanisms of myogenic response: Ca(2+)-dependent and -independent signaling. *J Smooth Muscle Res.* 2011;47(2):55-65. doi: 10.1540/jsmr.47.55.

139. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013 Nov 9;9(10):1057-69. doi: 10.7150/ijbs.7502.

140. Вейн АМ, редактор. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: МИА; 2000. 749 с.

141. Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, Rebollo-Polo M, Anton J, Navarro OM. Connective tissue disorders in childhood: are they all the same? *RadioGraphics.* 2019;39(1):229-50.

142. Спивак ЕМ, Нежкина НН. Синдром вегетативной дистонии у детей. Ярославль ; Иваново: Александр Рутман (AR); 2009. 217 с.

143. Белова РВ, Блохина ТА, Сергачева А, Мижуев Ю. Взаимосвязь вегетативной дистонии и дисплазии соединительной ткани. В: Материалы II Междунар. науч. конф. Медицина: вызовы сегодняшнего дня; 2013 Дек; Москва. М.: Буки-Веди; 2013, с. 16-21.

144. Erolu E, Akalin F, Cetiner N, Saylan Cevik B. Aortic elasticity and carotid intima-media thickness in children with mitral valve prolapse. *Cardiol Young.* 2018 Feb;28(2):292-301. doi: 10.1017/S1047951117001950.

145. Unlu M, Demirkol S, Aparci M, Arslan Z, Balta S, Dogan U, et al. Why aortic elasticity differs among classical and non-classical mitral valve prolapsed *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(3):148-52. doi: 10.3109/10641963.2013.789049.

146. Kardesoglu E, Ozmen N, Aparci M, Cebeci BS, Uz O, Dincturk M.

Abnormal elastic properties of the aorta in the mitral valve prolapse syndrome. *Acta Cardiol.* 2007 Apr;62(2):151-5. doi: 10.2143/AC.62.2.2020235.

147. Mosca M, Viridis A, Tani C, Ghiadoni L, Versari D, Duranti E, et al. Vascular reactivity in patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Atherosclerosis.* 2009 Mar; 203(1):185-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.021.

148. Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. *Microcirculation.* 2013 Apr;20(3):239-47. doi: 10.1111/micc.12040.

149. Laczik R, Soltesz P, Szodoray P, Szekanecz Z, Kerekes G, Paragh G, et al. Impaired endothelial function in patients with undifferentiated connective tissue disease: a follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):2035-43. doi: 10.1093/rheumatology/keu236.

150. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казан. мед. журн.* 2015;96(4):659-65.

151. Путилина МВ. Практическая эндотелиология. Что необходимо знать врачу-клиницисту о диагностике и коррекции дисфункции эндотелия? *Справочник поликлин. врача.* 2017;(3):70-7.

152. Frueh J, Maimari N, Homma T, Bovens SM, Pedrighi RM, Towhidi L, et al. Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium. *Cardiovasc Res.* 2013 Jul 15;99(2):334-41. doi: 10.1093/cvr/cvt108.

153. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med.* 2014 May;24(4):165-9. doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.

154. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 2010 May;459(6):923-39. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2.

155. Thorin E, Webb DJ. Endothelium-derived endothelin-1. *Pflugers Arch.* 2010 May;459(6):951-8. doi: 10.1007/s00424-009-0763-y.

156. Катеренчук ІП, Циганенко ІВ. Ендотеліальна дисфункція та

кардіоваскулярний ризик: причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування й профілактика. Київ: Медкн.; 2017. 255 с.

157. Титов ВЮ, Крейнина МВ, Петров ВА, Иванова АВ, Болдырихин ВС, Балякин ЮВ, и др. Особенности метаболизма оксида азота в норме и при патологии. Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 2012;(4):11-5.

158. Srinivas P, Wink D, Mohanakumar KP, Pillai MR. The legacy of nitric oxide: impact on disease biology. Nitric Oxide. 2014 Dec 1;43:1-2. doi: 10.1016/j.niox.2014.09.005.

159. Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Vascular biology: Nitric oxide caught in traffic. Nature. 2012 Nov 15;491(7424):344-5. doi: 10.1038/nature1164.

160. Трисвето́ва ЕЛ, Дене́щук ЮС, Варани́цкая НМ, Ермо́лкевич РФ. Сосудодвигательная функция эндотелия у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и заболеваниями гастродуоденальной зоны. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2008;7(6 Прил 1):370.

161. Мартынов АИ, Гуди́лин ВА, Дро́кина ОВ, Кали́нина ИЮ, Не́чаева ГИ, Ци́кунова ЮС. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач. 2015;(2):18-21.

162. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 Sep;37(9):e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813

163. Prozialeck WC, Edwards JR, Nebert DW, Woods JM, Barchowsky A, Atchison WD. The vascular system as a target of metal toxicity. Toxicol Sci. 2008 Apr;102(2):207-18. doi: 10.1093/toxsci/kfm263.

164. Langley RE, Bump EA, Quartuccio SG, Medeiros D, Braunhut SJ. Radiation-induced apoptosis in microvascular endothelial cells. Br J Cancer. 1997;75(5):666-72.

165. Kantak SS, Diglio CA, Onoda JM. Low dose radiation-induced endothelial cell retraction. Int J Radiat Biol. 1993 Sep;64(3):319-28. doi: 10.1080/09553009314551471.

166. Ткаченко ММ, Гороть ІВ, Стеченко ЛО, Куфтирева ТП, Поперека ГМ. Ультрaструктурна організація ендотелію аорти за умов дії низьких доз

радіації. *Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця*. 2012;(2):26-31.

167. Galvez MP, Balk SJ. Environmental risks to children: prioritizing health messages in pediatric practice. *Pediatr Rev*. 2017 Jun;38(6):263-79. doi: 10.1542/pir.2015-0165.

168. Krzywinska-Wiewiorowska M, Stawinska-Witoszynska B, Krzyżaniak A, Kaczmarek M, Siwinska A. Environmental variation in the prevalence of hypertension in children and adolescents - is blood pressure higher in children and adolescents living in rural areas? *Ann Agric Environ Med*. 2017 Mar 31;24(1):129-33. doi: 10.5604/12321966.1230678.

169. Гусарова СЕ, Кувичкина МВ. Показатели функциональных возможностей адаптации сердечно-сосудистой системы подростков из районов техногенного загрязнения атмосферного воздуха. *Вестн. Брянск. гос. ун-та*. 2010;(4):132-6.

170. Теплякова ОВ, Бродовская ТО, Соколова ЛА. Оценка сосудодвигательной функции эндотелия у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2008;7(6 Прил 1):365.

171. Ткаченко МН, Коцюруба АВ, Базилюк ОВ, Таланов СА, Поперека ГМ, Сенюк ОФ, и др. Сосудистая реактивность и метаболизм реактивных форм кислорода и азота при действии низких доз радиации. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2009;49(4):462-72.

172. Bourlier V, Diserbo M, Joyeux M, Ribuo C, Multon E, Gourmelon P, et al. Early effects of acute gamma-radiation on vascular arterial tone. *Br J Pharmacol*. 1998 Mar;123(6):1168-72. doi: 10.1038/sj.bjp.0701744.

173. Буланова КЯ, Лобанок ЛМ, Бердников МВ, Игнатенко АО, Конопля ЕФ. Новая парадигма действия низкоинтенсивной ионизирующей радиации на организм. [Интернет]. [цитировано 2020 Июнь 20]. Доступно https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/38/108/38108932.pdf?r=1&r=1.

174. Антипкін ЮГ, Квашніна ЛВ, Величко МІ. Діагностика порушень

адаптації у дітей шкільного віку, яку постійно мешкають в умовах дії малих доз іонізуючих випромінювань. Укр. мед. часопис. 2000;(1):57-60.

175. Slezak J, Kura B, Ravingerova T, Tribulova N, Okruhlicova L, Barancik M. Mechanisms of cardiac radiation injury and potential preventive approaches. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 Sep;93(9):737-53. doi: 10.1139/cjpp-2015-0006.

176. Eldabaje R, Le DL, Huang W, Yang LX. Radiation-associated cardiac injury. *Anticancer Res*. 2015 May;35(5):2487-92.

177. Мальцева НГ, Кравцова ИЛ. Влияние стрессорных факторов на состояние сосудов микроциркуляторного русла сердца крыс. Проблемы здоровья и экологии. 2013;(3):94-7.

178. Степанова ЕИ, Вдовенко ВЮ, Кондрашова ВГ, Колпаков ІЄ. Чернобыльская катастрофа и здоровье детей. Новая Медицина Тысячелетия. 2010;(4):18-22.

179. Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. Профілактика порушень ендотеліальної функції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції. *Соврем. педиатрия*. 2016;(5):16-24.

180. Апанасенко ОМ. Функціональний стан серця в дітей з аномально розташованими хордами лівого шлуночка. *Здоровье ребенка*. 2008;(4):16-9.

181. Сметанин МЮ, Нургалиева СЮ, Кононова НЮ, Пименов ЛТ, Чернышова ТЕ. Малые аномалии сердца как проявление дисплазии соединительной ткани: современные методы диагностики. *Практ. медицина*. 2019;17(2):28-31.

182. Нечаева ГИ, Семенова ЕВ. Сердечно-сосудистые риски у пациентов системными заболеваниями соединительной ткани: возможности улучшения прогноза. *Лечащий врач*. 2017;(6):71.

183. Нечаева ГИ, Дрокина ОВ, Мартынов АИ, Логинова ЕН, Друк ИВ, Лялюкова ЕА, и др. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. *Терапия*. 2015;(1):29-37.

184. Boyarchuk O. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Reumatologia*. 2020;58(1):21-5. doi: 10.5114/reum.2020.93509.

185. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc*. 2012 Dec;87(12):1214-25. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.08.013.

186. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Mar;169C(1):6-22. doi: 10.1002/ajmg.c.31429.

187. Пронько ТП. Влияние диуретона на жесткость артерий и функцию эндотелия при артериальной гипертензии у молодых пациентов. *Международ. обзоры: клин. практика и здоровье*. 2014;(2):88-93.

188. Follansbee CW, Beerman L, Arora G. Automated QT analysis on Holter monitors in pediatric patients can differentiate long QT syndrome from controls. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 Jan;41(1):50-6. doi: 10.1111/pace.13244.

189. Bjelakovic B, Ilic D, Lukic S, Vukomanovic V, Zarko C, Stankovic Z, et al. Reproducibility of 24-h heart rate variability in children. *Clin Auton Res*. 2017 Aug;27(4):273-8. doi: 10.1007/s10286-017-0445-3.

190. Watanabe E, Tanabe T, Osaka M, Chishaki A, Takase B, Niwano S, et al. Sudden cardiac arrest recorded during Holter monitoring: prevalence, antecedent electrical events, and outcomes. *Heart Rhythm*. 2014 Aug;11(8):1418-25. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.036.

191. Yilmaz O, Ciftel M, Ozturk K, Kilic O, Kahveci H, Laloglu F, et al. Assessment of heart rate variability in breath holding children by 24 hour Holter monitoring. *Cardiol Young*. 2015 Feb;25(2):317-23. doi: 10.1017/S1047951113002333.

192. Bodegas A, Cabrera A, Barrenetxea JI, Fernandez Pineda L, Benito

Bartolome F. [Holter monitoring of heart arrhythmias and conduction disorders in children. Exercise test]. Spanish. Rev Esp Cardiol. 1993;46 Suppl 2:66-77.

193. Ремаева ОА, Ремаев ЕВ. Оптический метод неинвазивного определения артериального давления человека. В: Радиотехника: Всеукр. межведом. науч.-техн. сб. Харків; 2016;(187):143-7.

194. Loukogeorgakis S, Dawson R, Phillips N, Martyn CN, Greenwald SE. Validation of a device to measure arterial pulse wave velocity by a photoplethysmographic method. Physiol Meas. 2002 Aug;23(3):581-96. doi: 10.1088/0967-3334/23/3/309.

195. Nauleau P, Apostolakis I, McGarry M, Konofagou E. Cross-correlation analysis of pulse wave propagation in arteries: in vitro validation and in vivo feasibility. Phys Med Biol. 2018 May 29;63(11):115006. doi: 10.1088/1361-6560/aabe57.

196. Холин АВ, Бондарева ЕВ. Допплерография и дуплексное сканирование сосудов. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 95 с.

197. Лисовский ЕВ. Возможности ультразвуковой доплерографии в диагностике патологической извитости, гипо-и аплазии прецеребральных артерий у детей с врожденной слабостью соединительной ткани. Укр. вісн. психоневрології. 2006;14(2):17-9.

198. Лисовский ЕВ, Евтушенко СК, Евтушенко ОС, Винокуров ДЛ, Соловьева ЕМ, Яворская ОЛ. Цветовое дуплексное сканирование и МР-ангиография в диагностике патологической извитости, гипо- и аплазии прецеребральных артерий у детей с врожденной слабостью соединительной ткани. Вестн. неотлож. и восстановит. медицины. 2006;7(1):66-9.

199. Смирнова ЮВ, Куликов ВП, Суворова АВ, Смирнов КВ. Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2007;86(2):40-3.

200. Абдуллаєв РЯ, Сисун ЛА. Допплерографія судин головного мозку: методологічні аспекти і нормальна анатомія. Укр. радіол. журн.

2010;18(1):48-53.

201. Арсентьев ВГ, Серeda ЮВ, Тихонов ВВ, Ярыгина СВ, Шабалов НП. Дисплазии соединительной ткани – конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2011;90(5):54-7.

202. Cardenas V, Martinez Rodriguez V. [The joint hypermobility syndrome in a Cuban juvenile population]. Reumatol Clin. 2009 Nov-Dec;5(6):244-7. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2008.12.014.

203. Дмитриев АН. Клинико-инструментальные особенности острых нарушений мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани [автореферат]. М.: Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова; 2009. 24 с.

204. Кравченко АИ. Цефалгический синдром у детей при диспластической нестабильности шейного отдела позвоночника. Травма. 2013;14(5):96-9.

205. Khurana RK. Syncope and Headache. Curr Pain Headache Rep. 2018 Jun 15;22(8):54. doi: 10.1007/s11916-018-0706-4.

206. Muller MJ, Paul T. [Syncope in children and adolescents]. Herzschriltmacherther Elektrophysiol. 2018 Jun;29(2):204-207. German. doi: 10.1007/s00399-018-0562-2.

207. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. 2-е изд. М.: URSS : Ленанд; 2016. 489 с.

208. Чуян ЕН, Ананченко МН, Трибрат НС. Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции. Учен. записки Тавр. нац. ун-та имени В.И. Вернадского. Сер.: Биология, химия. 2009;22(1):99-112.

209. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Cools A, Thijs Y, De Paepe A, et al. Medication, surgery, and physiotherapy among patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. Arch Phys Med Rehabil. 2011

Jul;92(7):1106-12. doi: 10.1016/j.apmr.2011.01.016.

210. Кучеров ВА, Кравцов ЮА, Яворская МВ, Матвеев СВ. Возможности лечения дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (литературный обзор) Урал. мед. журн. 2019;(2):20-5.

211. Трисветова ЕЛ. Милдронат в лечении наследственных нарушений соединительной ткани. Мед. новости. 2014;(10):35-8.

212. Степанова ЄІ, Колпаков ІЄ, Зигало ВМ, Вдовенко ВЮ, Кондрашова ВГ, Леонович ОС, та ін. Досвід корекції ендотеліальної дисфункції у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій за допомогою потенційного донатора оксиду азоту – цитруліну. В: Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: зб. наук. пр. Київ: ДІА; 2017;(22):463-75.

213. Briant LJ, Burchell AE, Ratcliffe LE, Charkoudian N, Nightingale AK, Paton JF, et al. Quantifying sympathetic neuro-haemodynamic transduction at rest in humans: insights into sex, ageing and blood pressure control. *J Physiol.* 2016 Sep 1;594(17):4753-68. doi: 10.1113/JP272167.

214. Paparde A, Plakane L, Circenis K, Aivars JI. Effect of acute systemic hypoxia on human cutaneous microcirculation and endothelial, sympathetic and myogenic activity. *Microvasc Res.* 2015 Nov;102:1-5. doi: 10.1016/j.mvr.2015.07.005

215. Yokoyama T, Nakamuta N, Kusakabe T, Yamamoto Y. Sympathetic regulation of vascular tone via noradrenaline and serotonin in the rat carotid body as revealed by intracellular calcium imaging. *Brain Res.* 2015 Jan 30;1596:126-35. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.037.

216. Roy TK, Secomb TW. Functional sympatholysis and sympathetic escape in a theoretical model for blood flow regulation. *Front Physiol.* 2014 May 26;5:192. doi: 10.3389/fphys.2014.00192.

217. Antunes-Rodrigues J, Padovan CM, Tirapelli CR. Acute restraint stress induces endothelial dysfunction: role of vasoconstrictor prostanoids and oxidative stress. *Stress.* 2015;18(2):233-43. doi: 10.3109/10253890.2015.1014790.

218. Zhang S, Cui N, Li S, Guo L, Wu Y, Zhu D, Jiang C. Interception of the endotoxin-induced arterial hyporeactivity to vasoconstrictors. *Vascul Pharmacol.* 2014 Jul;62(1):15-23. doi: 10.1016/j.vph.2014.04.005.

219. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965 Feb;14:61-5.

220. Богмат ЛФ, Рак ЛІ, Введенська ТС, Головка ТО. Зміни структурно-функціональних параметрів серця у дітей із систолічною дисфункцією міокарда залежно від комплексу терапії. *Соврем. педиатрия.* 2011;(5):134-7.

221. Антипкін ЮГ, Подольський ВВ. Новітні перинатальні технології та їх роль у зниженні захворюваності плода і новонароджених. *Здоровье женщины.* 2010;(5):166-70.

222. Кулешов АВ. Состояние вегетативной нервной системы у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(3):101-6.

223. Ogawa Y, Tanaka T, Kido S. Maximum QTc on Holter electrocardiography in children. *Pediatr Int.* 2018 Jun;60(6):507-12. doi: 10.1111/ped.13556.

224. Дубовая АВ. Современные возможности реабилитации детей с нарушениями ритма сердца. *Курорт. медицина.* 2016;(4):76-80.

225. Семячкина-Глушкова ОВ, Янковская ЛВ, Искра ТД, Шариф АЕШ, Аль Кассаб ВММ, Агранович ИМ, и др. Влияние холекальциферола на механизмы развития стресс-индуцированной артериальной гипертензии. *Астрахан. мед. журн.* 2017;12(3):72-9.

226. Чернышева ТЕ, редактор, Основы реабилитации при дисплазии соединительной ткани: учеб.-метод. пособие. Ижевск; 2012. 104 с.

227. Кадурина ТИ, Аббакумова ЛН. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач.* 2010;(4):28-31.

228. Beighton P, De Paere A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos

National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998 Apr 28;77(1):31-7. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o.

229. Кадурина ТИ, Аббакумова ЛН. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Мед. вестн. Север. Кавказа.* 2008;(2):15-21.

230. Чайковский ИА. Миниатюрные электрокардиографические программно-аппаратные комплексы: сфера применения, ограничения, перспективы развития. *Доповіди Нац. акад. наук України.* 2012;(5):180-7.

231. Чайковский ИА. Анализ электрокардиограммы в одном, шести и двенадцати отведениях с точки зрения информационной ценности: электрокардиографический каскад. *Клин. информатика и телемедицина.* 2013;9(10):48-58.

232. Чайковський ІА, Мясников ГВ, Казмірчук АП, Левшова ЗВ, Казмірчук КА, Будник ММ, винахідники; Інститут кібернетики ім. В. М. Глушкова НАН України, Головний військово-медичний клінічний орден Червоної зірки центр “Головний військовий клінічний госпіталь” МО України, патентовласники. Спосіб діагностики функціонального стану міокарда векторкардіографічним методом. Патент України № 110439. 2015 Груд 25.

233. Toufan M, Kazemi B, Akbarzadeh F, Ataei A, Khalili M. Assessment of electrocardiography, echocardiography, and heart rate variability in dynamic and static type athletes. *Int J Gen Med.* 2012;5:655-60. doi: 10.2147/IJGM.S33247.

234. Voss A, Heitmann A, Schroeder R, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability – age dependence in healthy subjects. *Physiol Meas.* 2012 Aug;33(8):1289-311. doi: 10.1088/0967-3334/33/8/1289.

235. Коренман ИМ. Фотометрический анализ: Методы определения органических соединений. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Химия; 1975. 359 с.

236. Друк ИВ, Нечаева ГИ, Осеева ОВ, Поморгайло ЕГ, Максимов

ВН, Иванощук ДЕ, и др. Персонафицированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Кардиология. 2015;55(3):75-84.

237. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине : рук. для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. М.: Практ. медицина; 2011. 477 с.

238. Калаева ГЮ, Хохлова ОИ, Деев ИА, Самойлова ЮГ. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. Педиатр. фармакология. 2017;14(5):373-9.

239. Михеева ИГ, Кайтукова ЕВ, Верещагина ТГ, Кругляков АЮ, Китайчик ВГ, Мамбетова АМ, и др. Степень тяжести дисплазии соединительной ткани у детей: связь с характером перинатальной патологии и течением вторичного хронического пиелонефрита. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2011;90(3):12-7.

240. Бебешко ВГ, Коваленко ОМ, Бузунов ВО, Присяжнюк АС, Омелянець МІ, Білий ДО, та ін. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні. Журн. Акад. мед. наук України. 2006;12(1):21-31.

241. Шульженко ОФ, Дуган АМ. Состояние здоровья молодежи, пострадавшей от Чернобыльской катастрофы. Укр. мед. альманах. 2007;10(2):191-4.

242. Галактионова МЮ, Маисеенко ДА. Нарушение ритма сердца у детей с дисплазией соединительной ткани: клинические и гемодинамические параметры. Мед. вестн. Север. Кавказа. 2016;11(2 вып 2):283-6.

243. Бродовская ТО. К характеристике эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сердца у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, страдающих гипертонической и ишемической болезнью сердца [автореферат]. Екатеринбург: Урал. гос. мед. акад. Федер. агентства по здравоохранению и соц. развитию; 2008. 25 с.

244. Ткаченко ММ, Сагач ВФ, Коцюрuba АВ, Базілюк ОВ, Буханевич

ОМ, Мегедь ОФ, та ін. Ендотелійзалежні скорочувальні реакції гладеньких м'язів і вміст вільних радикалів кисню у щурів за умов старіння. Фізіол. журн. 2002;48(4):3-13.

245. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Jan;219(1):22-96. doi: 10.1111/apha.12646.

246. Tan SY, Sungar GW, Myers J, Sandri M, Froelicher V. A simplified clinical electrocardiogram score for the prediction of cardiovascular mortality. *Clin Cardiol*. 2009 Feb;32(2):82-6. doi: 10.1002/clc.20288.

247. Семенкин АА, Дрокина ОВ, Конев ВП, Друк ИВ, Лялюкова ЕА, Логинова ЕН, и др. Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сиб. мед. журн. (Томск)*. 2011;26(3 вып 2):66-70.

248. Versteyslen MO, Bekkers SC, Smulders MW, Winkens B, Muhl C, Winkens MH, et al. Performance of angiographic, electrocardiographic and MRI methods to assess the area at risk in acute myocardial infarction. *Heart*. 2012 Jan;98(2):109-15. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300185.

249. Арсентьев ВГ, Арзуманова ТИ, Асеев МВ, Баранов ВС, Калядин СБ, Никифорова ИД, и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2009;87(1):137-8.

250. Стоєва ТВ, Прохорова СВ, Копійка ГК, Годлевська ТЛ, Бурмус ІВ. Прояви та принципи терапії кардіо – васкулярної патології у дітей з дисплазією сполучної тканини. *Акт. проблеми сучас. медицини*. 2015;15(2):248-55.

ДОДАТОК 1

Анкета : ПШБ дитини

1. Родинний анамнез

- 1.Остеохондроз
- 2.Остеоартроз, скарги на біль у суглобах, схильність до вивихів
- 3.Ревматизм
- 4.Варикозне розширення вен
- 5.Геморой
- 6.ПМК
- 7.Кили
- 8.Викривлення хребта
- 9.Міопія
10. Схильність до утворення рубців

2. Огляд

- 1.Епікант
- 2.Гіпертелоризм очей
- 3.Патологія зору
- 4.Блакитні склери
- 5.Широке перенісся
- 6.Сідлоподібний ніс
- 7.Відтопирені вуха
8. Мочки, що приросли
- 9.Асиметрія носової перетинки
- 10.Високе піднебіння
- 11.Блідість шкіри
- 12.Підвищена розтяжимість шкіри
- 13.Шкіра як "замша"
- 14.Неповна синдактилія 1 и 2 пал стопи
- 15.Виражений венозний малюнок шкіри
- 16.Пігментні плями
- 17.Виражена гіпермобільність суглобів
- 18.Плоска грудна клітка
- 19.Воронкоподібна деформація грудини
20. Легке вдавлення на грудині
- 21.Кіфоз
22. Сколіоз
23. Астенічна тілобудова
- 24.Клинодактилія мизинців
- 25.Легке виникнення гематом
26. Кили
- 27.Слабкість м'язів живота
- 28.Зморшкуватість шкіри
29. Плоскостопість
- 30."Натоптиши"
31. Hallux valgus
- 32.Розширення капілярів шкіри
33. Наявність рубчиків на шкірі
- 34.Ламкість волосся, нігтів, карієс

3.Скарги

	На початку обстеження	В динаміці
-		
-	головний біль	
-	запаморочення	
-	втрата свідомості	
-	метеочутливість	
-	відчуття перебоїв в роботі серця	
-	загрудинні болі	
-	неприємні відчуття в ділянці серця	
-	серцебиття	
-	підвищена втомлюваність	
-	пооява втоми при фізичному навантаженні	
-	зниження працездатності	
-	порушення сну	
-	задишка	
-	відчуття нестачі повітря	
-	відчуття «комку у горлі»	
-	біль в ділянці хребта	
-	біль в суглобах	
-	ламкість волосся	
-	ламкість нігтів	
-	карієс	
-	швидке виснаження	
-	слабкість	
-	парестезії в дистальних відділах кінцівок	
-	дисфункція ШКТ	
-	варіабельність АТ	
-	артеріальна гіпотензія	
-	артеріальна гіпертензія	
-	набряки	

4.Фактори анамнезу :

Фактор анамнезу	
Вагітність, ускладнена внутрішньоутробними інфекціями	
Вагітність, ускладнена супутніми захворюваннями матері	
Вагітність та пологи, ускладнені гіпоксією плоду (загроза переривання, передчасне відділення плаценти, цісарський розтин)	
Передчасні пологи	
Малий інтервал між повторними вагітностями	
Відсутність або короткий термін (менше 6 місяців) грудного вигодовування	
Профілактика гіповітамінозу вітаміну D тільки на першому році життя	
Мешкання у великому місті	
Раннє відвідування дошкільних закладів (до 3-х років)	
Висока частота захворювань на гостру ынфекційну патологію (≥ 4 разів на рік)	

ДОДАТОК 2

Оцінка ризику розвитку уражень ССС у дітей

Ознака	Чи є у дитини	Прогностичні коефіцієнти (бали)
Наявність ДСТ	так	4
	ні	-6
Вагітність, ускладнена внутрішньоутробними інфекціями	так	2
	ні	-7
Вагітність, ускладнена супутніми захворюваннями матері	так	1
	ні	-2
Вагітність та пологи, ускладнені гіпоксією	так	1
	ні	-3
Передчасні пологи у матері	так	1
	ні	-1
Малий інтервал між повторними вагітностями	так	1
	ні	-2
Профілактика гіповітамінозу вітаміну D до 1 року життя	так	-2
	ні	3
Мешкання у великому місті	так	1
	ні	-1
Раннє відвідування дошкільних закладів (до 3-х років)	так	1
	ні	-3
Відсутність або короткий термін (менше 6 місяців) грудного вигодовування	так	1
	ні	-2
Висока частота захворювань на гостру інфекційну патологію (≥ 4 разів на рік)	так	2
	ні	-3

В випадку отримання кількості балів більше 0 за запропонованим опитувальником, пацієнти мають підвищений ризик порушень ССС і вимагають проведення профілактичних заходів.

ДОДАТОК 3

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Крижановська ВВ, Олєпир ОВ, Чайковський ІА, Дегтярук ВІ, Цвет ЛО. Оцінювання стану серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини за допомогою інноваційного інформаційно-вимірювального комплексу. Кардіологія: от науки к практике. 2018;(5/6):28-48. doi.org/10.30702/card:sp.2018.12.034/0132848.
2. Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Белінгіо ТО, Студенікіна ОМ, Грищенко КВ, Цвет ЛО. Клінічні прояви судинних порушень у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, що мешкають у зоні радіаційного контролю. Перинатологія и педиатрія. 2016;(4):81-5.
3. Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Цвет ЛО, Студенікіна ОМ, Срібна ВД. Роль дисфункції ендотелію у формуванні патології серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини. Перинатологія и педиатрія. Україна. 2018;(3):98-103.
4. Ошлянская ЕА, Чайковский ИА, Гиндич ЮЮ. Использование инновационных методов оценки ЭКГ для диагностики поражения миокарда у детей с ревматическими болезнями. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2016;(прил, Сборник статей по материалами III Евразийского конгресса ревматологов; 2016 Май 26-27; Минск):266-71.
5. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ, Чайковський ІА. Особливості взаємозв'язків між показниками функціонального стану серцево-судинної системи та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей з дисплазією сполучної тканини. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2019;(4):39-49. doi 10.15574/PP.2019.80.39.

6. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ, Чайковський ІА. Профілактика порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;(1):17-24. doi 10.15574/SP.2020.105.17.
7. Гиндич ЮЮ, Ошлянська ОА, Студенікіна ОМ, Цвет ЛО, Срібна ВД, Богдан ЛВ, винахідники; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини. Патент України № 131258. 2019 Січ 10.
8. Ошлянська ОА, Остапенко ЮЮ. Корекція порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини. В: Матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвяч. 215-річчю Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна Проблеми сьогодення в педіатрії; 2020 Лют 27; Харків. Харків; 2020. с. 29-31.
9. Ошлянська ОА, Муквіч ОМ, Ніколаєнко ВБ, Лавренчук ОВ, Вовк ВМ, Гиндич ЮЮ. Особливості захворюваності дітей з дисплазією сполучної тканини. В: Матеріали XIII з'їзду педіатрів України Актуальні проблеми педіатрії; 2016 Жовт 11-13; Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(1):82.

ДОДАТОК 4

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні постулати та результати дослідження викладені у доповідях на всеукраїнських і міжнародних конференціях, міжнародних медичних конгресах: XIII з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 11-13 жовтня 2016 р.), V Ювілейному міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 19–21 квітня 2016 р.), на III Євразійському Конгресі ревматологів (м. Мінськ, республіка Білорусь, 26-27 травня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей» (м. Київ, 16-17 березня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», присвяченої 125-річчю від дня заснування Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» та 90-річчю безперервної співпраці з лікарнею кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П. Л. Шупика, (м. Київ, листопад 2019 р.), V науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (м. Харків, 27 лютого 2020 р.).