

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

ОСТАПЕНКО ЮЛІЯ ЮРІЇВНА

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

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ
З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА РАДІАЦІЙНО ОБТЯЖЕНИМ
АНАМНЕЗОМ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ)

Науковий керівник доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Ошлянська Олена Анатоліївна,
НМАПО ім. П.Л.Шупика (м.Київ), професор кафедри педіатрії №1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Починок Тетяна Вікторівна,
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця (м.Київ), професор кафедри педіатрії №1 медичного факультету №1

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Шевченко Наталя Станіславівна,
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна (м. Харків), завідувачка кафедри педіатрії №2.

Захист дисертації відбудеться «27» жовтня 2020 року о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за адресою: 04050, м.Київ, вул. Платона Майбороди, 8

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за адресою: 04050, м.Київ, вул. Платона Майбороди, 8

Автореферат розісланий « 23 » вересня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01



Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Унікальність структури і функцій сполучної тканини створює умови для розповсюдження її дисплазій до 26-80% в популяції (NR.Jog, 2017; Т.И.Кадурина, 2006; О.А.Ошлянська, 2010). Вроджені аномалії розвитку та скелетні деформації, які є проявом дисплазії сполучної тканини (ДСТ), виявляються частіше (78,8%) у постраждалих внаслідок катастрофи на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) (Н.М.Коренев, 2002). На тлі ДСТ під впливом негативних факторів зовнішнього середовища (екологічних, інфекційних, незбалансованого харчування, стресів) у дитини може розвиватися низка різноманітних вторинних захворювань (J.C.Guimberteau, 2010; M.García-González, 2017), частота виявлення яких зростає з віком (E.Reinstein, 2012). Провідне місце за розповсюдженістю серед диспластико-асоційованих порушень займає патологія серцево-судинної системи (ССС) (J.A.Canas, 2013; B.Domenech, 2017). Найбільш доступними методами її виявлення є оцінка електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії, проте вони є недостатніми для визначення доклінічних порушень (R.Gunnarsson, 2016; M.Castori, 2017), а сучасні методики ЕКГ 4 генерації лише частково впроваджені в загальну педіатричну практику (M.Iudici, 2017; M.Toufan, 2012).

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 (NO) (H.Narigae, 2018; E.Zold, 2011; D.J.Stephens, 2012; S.M.Weiner, 2018). Його недостатність в організмі людини призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) та атерогенезу (J.Kendrick, 2009; N.Chen, 2014), кальцифікації міокарду, проліферації міоцитів судин, викиду прозапальних цитокінів (M.Tomczyk, 2013; E.D.Sherwin, 2017; M.Galvez, 2017). Знижений рівень забезпеченості вітаміном Д визначено у 90,6% дітей в Україні (Л.В.Квашніна, 2014; В.В.Поворознюк, 2014).

Непряму оцінку ЕД проводять численними біохімічними (метаболізм NO) та інструментальними методами (ультразвукові, магнітно-резонансні, плетизмографія) (J.Slezak, 2015; А.И.Мартынов, 2015), 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 (Ю.Г.Антипкін, О.М.Лук'янова, Ю.Г.Резніченко, 2005; Y.Higashi, 2014; M.Krzywinska-Wiewiorowska, 2017;). Можливість профілактики вітаміном Д серцево-судинних уражень (ССУ) у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом досі не досліджувалася, хоча їх попередження і своєчасна корекція матиме особливу медико-соціальну значимість завдяки потенційному покращенню подальшої якості життя дітей - нащадків опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС.

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 пульсо-кардіологічної 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.

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 одержаних результатів.

Розроблена прогностична модель дозволяє на підставі загальнодоступних даних анамнезу виявити серед дітей, що мешкають в зоні радіаційного забруднення, групу ризику розвитку 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.

Впровадження результатів дослідження в практику. 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. Вінниці, соматичне відділення КНП СОР «Обласна клінічна лікарня», Волинське обласне територіальне медичне об'єднання м. Луцьк, ТОВ «Медикгруп».

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблений дизайн, проведений глибокий та всебічний аналіз наукової літератури, опрацьовано медичну документацію, набраний матеріал для лабораторних досліджень, проведені 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 положення та результати дослідження доповідались 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.).

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 та обсяг 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, що налічують 9 сторінок. Робота ілюстрована 8 рисунками і 19 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. 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 139 дітей 6-17 рр. проаналізовані дані реоенцефалографії (РЕГ), реовазографії кінцівок, доплерографії судин верхніх кінцівок, ультразвукового 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 та частоти серцевих скорочень (ЧСС) оцінити 180 додаткових параметрів: в т.ч. стандартне відхилення (міра загальної варіабельності серцевого ритму), рівень загального адаптаційного потенціалу вегетативної регуляції (SDNN); абсолютну

спектральну потужність регуляції (RMSSD); ентропію; швидкість коливання частоти серцевих скорочень, як міру симпатичної активності (LF); абсолютну спектральну потужність в ділянці низьких частот у ділянці високочастотних хвиль (парасимпатична активність) (HF); їх співвідношення (LF/HF); % послідовних інтервалів R-R, що відрізняються на більш, ніж 50% або 20% від їх загального числа (PNN50%, PNN20%); узагальнені ознаки серцевої недостатності (CH) за даними всіх зубців у I відведенні; коефіцієнт тривалості елементів кардіоциклу відповідно до формули $K1=(PQ+QTc)/RR$ (K1); симетрію зубця T, тощо. Показники пульсової хвилі за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» мали індекси 1 та 2 (права й ліва рука відповідно) і оцінювали амплітуду пульсової хвилі (АПХ), амплітуду дикротичної хвилі (АДХ), висоту інцизури (ВІ) пульсової хвилі, індекс дикротичної хвилі, тривалість анакротичної фази (ТАФ), дикротичної фази (ТДФ) і фази вигнання (ТФВ) пульсової хвилі, індекс висхідної хвилі (ІВХ), час наповнення (ЧН), тривалість систолічної і діастолічної (ТД) фаз серцевого циклу, час відображення пульсової хвилі, тощо. 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 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 L-аргінін (LA), сумарна кількість нітритів та нітратів (спектрофотометричним методом за Сакагучі), 25(ОН) 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 ССС-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.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів показав, що діти з ДСТ склали 66,97% обстежених, що свідчило про широку поширеність ДСТ в популяції дітей із зони підвищеного радіаційного

контролю. Серед дітей з ДСТ переважали дівчатка (60,81%). Найчастішими клінічними ознаками ДСТ 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% дітей 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-Дімітровою.

За даними анамнезу обстежених дітей у 42,46% їх родичів I та II ступенів споріднення спостерігалась наявність захворювань ССС та захворювань, які обумовлені порушенням 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 79,45% (у дітей без клінічних ознак ДСТ у 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 37% дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності (внутрішньо-утробними інфекціями, супутніми захворюваннями матері, загрозою переривання, передчасним відділенням плаценти, тощо), у 26% 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 (78,26%) 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 40,79% дітей з ДСТ та 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 26,0% дітям з ДСТ та 58,3% дітей без ДСТ, $p = 0,001$) мала безумовний негативний вплив на формування клінічних проявів ДСТ. Проведений математичний аналіз анамнестичних факторів, які могли впливали на розвиток ССУ, дозволив на основі 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 з метою проведення профілактичних заходів (додаток 1).

Найчастішими патологіями, з якими спостерігались діти з зон підвищеного радіаційного контролю, були вегетативна дисфункція (27,4% дітей з ДСТ та 19,44% без ДСТ), ураження щитоподібної залози (89,04% дітей з ДСТ з зони підвищеного радіаційного контролю), гастроентерологічна патологія (26,03% дітей з ДСТ та 22,23% без ДСТ), функціональні порушення з боку жовчовивідних шляхів (65,75% дітей з ДСТ, 25,0% без ДСТ), ожиріння (28,77% дітей з ДСТ та у 30,55% без ДСТ), що могло потенційно впливати на розвиток вторинних ССУ.

Порушення розвитку структур серця за УЗД серця (аномалії хордального апарату, пролапси клапанів, аневризми перетінок серця, тощо) зустрічались у

65,31% дітей з ДСТ проти 13,33% ($p < 0,05$) дітей без ДСТ, мікроаномалії судин (гемангіоми, аномалії Кімерлі, телеангіектазії, варикоцеле, аномалії судин нирок, варикозне розширення вен, тощо) виявлені у 10% дітей з ДСТ та у 2% ($p < 0,05$) дітей без клінічних ознак ДСТ. Скарги на цефалгії, кардіалгії, втрату свідомості, запаморочення, серцебиття висловлювали 83,56% дітей з ДСТ та 50% ($p < 0,05$) дітей без ДСТ.

При фізикальному огляді функціональні шуми серця зареєстровані у 79,45% дітей з ДСТ (проти 27,77% дітей без ДСТ ($p < 0,05$)). Артеріальний тиск був знижений у 25% дітей з ДСТ та у 13,88% ($p < 0,05$) без ДСТ, підвищення його в обстежених дітей не відмічалось. 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%). За даними РЕГ ангіоспазм, порушення кровотоку і венозний застій виявлені у 87,5% дітей з ДСТ та 75% дітей без ДСТ із зон радіаційного контролю, частіше у дітей з клінічними ознаками ДСТ відмічені зміни венозного відтоку та функціональних дихальних проб.

Аналіз результатів загальноклінічного лабораторного обстеження показав, що показники загального аналізу крові, сечі, біохімічні показники вуглеводного та ліпідного обміну в сироватці крові загалом суттєво не відрізнялись в групах порівняння. 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).

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 тенденцію до збільшення значень LA, що свідчило про зростання ризику розвитку ЕД та асоційованих з нею порушень при ДСТ. При чому, 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 ($34,92 \pm 2,3$). Відмічено, що найменші його значення (до 18,95-20) спостережені у дітей з ожирінням та хронічними захворюваннями щитоподібної залози на тлі ДСТ. Встановлена 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 продукції біологічно-активних речовин з розвитком ЕД. 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). У всіх обстежених дітей з обох груп з вмістом вітаміну Д менше 20 нг/мл в сироватці крові відмічені прояви вегетативних порушень. 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 74,8% дітей з ознаками ДСТ з зон підвищеного радіаційного контролю (проти 53,43% у дітей з групи порівняння), 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 (табл. 1). 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 Стюдента 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. Достовірно зменшені ($p\leq 0,05-0,1$) були площі зубця T та комплексу QRS, амплітуди зубців T, R, S та r у I відведенні (табл. 1, 2). 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.

Таблиця 1

Найбільш інформативні показники ІВК ПКД «Кардіо-пульс», у дітей з- та без ознак ДСТ та оцінка стандартизованого розміру клінічного ефекту

Показник, од. виміру	Значення показнику в групі дітей (M±m)			Стандартизований 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)		
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, мс	4409,1±651,2*	2828,75±404,6	2412±387,51	2,7 (2,17-3,23)	16
АДХ1, мс	2542,3±354,6*	1380,75±307,9	1190±301,98	3,39 (2,78-4)	10
ВІ, мс	2637,56±371*	1606,92±261,8	1498±227,76	3,01 (2,44-3,58)	14
Ампл. з. р у І в., мВ	426,66±81,1*	700,92±102,65	789,14±87,67	-3,07 -(3,64-2,5)	12
Ампл. 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
Ампл. з. R у І в., мВ	2112,1±204,1*	4077,25±648,86	4598±456,88	-4,79 -(5,53-4,05)	5
Ампл. з. S у І в., мВ	-511,96±287*	-668,58±130,1	699,67±145,62	0,63 (0,22-1,04)	17
Ампл. 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; ампл. - амплітуда; т. - точка; з. - зубець; в. - відведення.

Аналогічні односпрямовані зміни виявлені в інших відведеннях. 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 СН 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 (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 (1) за В.А.Машиним (2015 р.) 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. Узагальнення аналізу отриманих даних показало, що наявність ДСТ у дитини найбільше сприяє зниженню показників RMSSD, HFn, амплітуд зубців р, Q, R та Т, площі зубця Т та QRS у І відведенні, підйому т. J над ізолінією та зростанню зміщення сегменту ST через 0,08 с після точки J у відведенні І; а 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. 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.

Кореляційний аналіз виявив 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 ($r=0,68$). 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 І відведенні ($r=0,53$), індекс амплітуд площин ($r=0,51$). Це свідчило, що ожиріння через активацію симпатичної нервової системи призводить не лише до підвищення постнавантаження на міокард, але й сприяє погіршенню перфузії, розвитку кардіометаболічних порушень, що особливо небезпечно у дітей з ДСТ. Численні 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 І 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] свідчать про те, що недостатня насиченість киснем крові має незалежний вплив на процеси метаболізму в міокарді, що поглиблює зміни, які розвиваються на тлі ДСТ. У дітей із зони радіаційного контролю щодо процесів метаболізму міокарда мали значення стани із 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 $r=0,58$). Встановлений взаємозв'язок наявності нетоксичного дифузного зобу і змін вегетативного балансу ($r=0,57$), LFn ($r=0,61$), HFn ($r=-0,61$). 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 ($r=-0,57$), що підтверджує вплив субклінічних ендокринних порушень можуть на обмін речовин у всіх тканинах, а найбільш значущими для ССС є зміни в ліпідному обміні. Отримані дані підтверджують негативний вплив порушень ліпідного обміну на функціональний стан ССС. Кореляційний аналіз не виявив щільної 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 також свідчати, що іонізоване випромінювання може бути незалежним чинником порушень стану ССС у дітей.

Встановлено підвищення вдвічі провідних показників сфігмограми (АПХ, АДХ, ВІ) за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» у дітей з ДСТ з зони радіаційного контролю, причому зміни виявлялись у 81,48% дітей з ДСТ та у 75% дітей без ДСТ, що загалом було на 10% вище, ніж при оцінці реовазографії кінцівок. Циркуляторна гіпоксія сприяла вазоконстрикції, порушенню скорочувальної здатності судин та їхньої еластичності [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 спостерігались зміни пульсового кровонаповнення і порушення припливу і відтоку крові в момент максимального розтягнення судини.

На підставі встановлених вище клінічних факторів ризику розвитку проявів патології ССС була розроблена система прогностичних коефіцієнтів підвищеного

ризиком розвитку порушень з боку ССС у дітей, яка включала найбільш значущі фактори (наявність у дитини ознак ДСТ, анамнестичних факторів ускладненого перебігу вагітності та пологів її матері, ускладненого диспластико-асоційованими проявами та ССУ в родині, 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») (рис. 1).

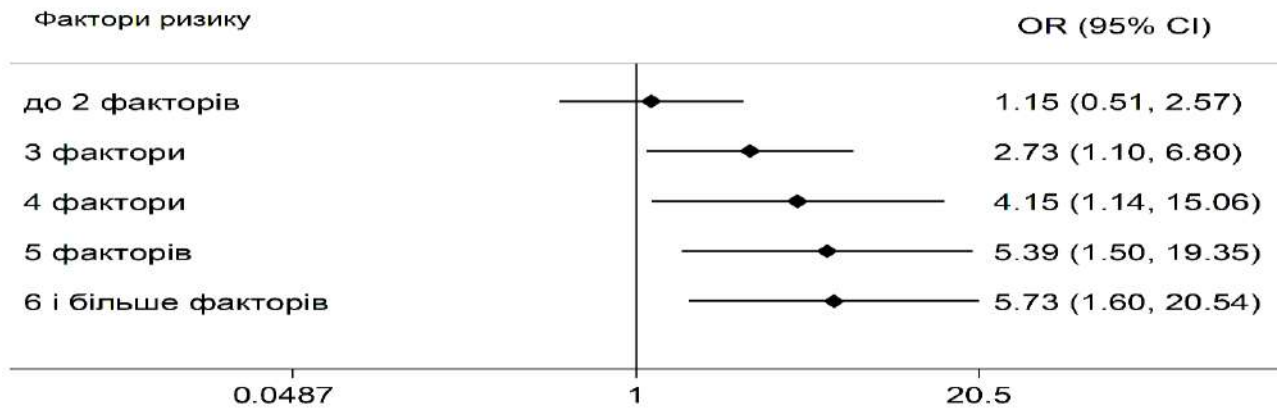


Рис. 1 - Прогностична оцінка ризику розвитку змін з боку ССС у дітей при наявності відповідної кількості факторів ризику (оцінка відношення шансів – OR та 95% довірчий інтервал) у дітей без ДСТ (зліва) та з ДСТ (справа).

Проведений аналіз показав, що зростання кількості зазначених ознак призводить до збільшення вірогідності розвитку клінічних проявів ССУ у дитини. Оцінка сукупної кількості несприятливих щодо ризику розвитку ССУ факторів висвітлила, що у половини дітей з ДСТ налічується водночас шість та більше зазначених чинників.

На IV етапі дослідження з метою визначення доцільності призначення препаратів вітаміну Д для корекції функціональних порушень ССС і ЕД 33 дітям з ознаками ДСТ, в яких були виявлені високий ризик ССС-порушень (додаток І) та/або несприятливі зміни за ІВК ПКД, додатково було призначався препарат холекальциферолу у дозі 2000 МО на добу. Після 3-місячного курсу проведена оцінка найбільш значущих параметрів ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-пульс», показників ліпідного обміну та біохімічних маркерів ЕД (табл. 2). Після проведеного курсу прийому препарату вітаміну Д відмічалось зменшення частоти 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.

Біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції, вміст вітаміну Д у сироватці крові та провідні показники ІВК ПКД «Кардіо-пульс» після курсу вітаміну Д у дітей з ДСТ

Показник, одиниці виміру	Значення показнику в групах дітей (M±m)		
	діти з ознаками ДСТ (n=33)		діти без ДСТ (n=36)
	до курсу віт. Д	після курсу віт. Д	
LA, мкмоль/л	240,13±10,62	223,07±11,3#	225,96±10,89
NO, мкмоль/л	9,56±1,47*	8,18±1,73 #	6,47±1,43
Вітамін Д, нг/мл	13,49± 3,0*	20,42± 2,24#	21,68±5,68
RMSSD, мс	53,51±3,63*	58,61±4,12*	68,25±2,37
LFn, %	67,65±5,23*	47,89±3,01 #	42,2±5,33
HFn, %	47,57±2,95*	51,51±3,05	57,75±3,32
АПХ, мс	4409,12±651,2*	2289,26±271,44 #	2828,75±404,6
АДХ, мс	2542,29±354,6*	1221,13±130,97 #	1380,75±307,9
ВІ, мс	2637,56±371,8*	1251,16±257,41 #	1606,92±261,8
Ампл. з. р у І в., мВ	426,66±81,1*	446,68±27,44*	700,92±102,65
Ампл. з. Q у І в., мВ	-55,29±14,69*	-80,45±36,3*	-16,25±6,97
Ампл. з. R у І в., мВ	2112,1±204,12*	2691,19±239,51* #	4077,25±648,86
Ампл. з. S у І в., мВ	-511,96±287,2*	-603,48±113,71	-668,58±130,1
Ампл. з. T у І в., мВ	1593,15±88,19*	1654,71±130,63 *	2607±57,6
Площа з.Т у І в., мВ·с	63,28±3,59*	58,91±4,77 *	102,88±4,38
Підйом т. J над ізолінією, мВ	19,37±9,1*	28,13±23,14	44,39±8,77
Зміщення ST через 0,08 с після т. J у в. І, мВ	0,32±0,02*	0,34±0,04 *	0,46±0,06
Площа QRS у в. І, мВ·с	0,09±0,01*	0,09±0,01 *	0,13±0,01
Тривалість 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 при порівнянні зі значенням показнику до прийому вітаміну Д (p<0,05 за критерієм Вілкоксона); т. - точка; з. - зубець; в.- відведення; віт. - вітамін.

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.

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 сфінгограми (зменшення ВІ) відображала відновлення еластичності судин, зменшення вазодилатації та нормалізацію кровонаповнення тканин. Враховуючи вірогідне зниження LFn, можна припустити, що на ці процеси мав додатковий вплив підвищення їх тонуусу завдяки нормалізації кальцієвого обміну після використання вітаміну Д (D.Somjen, 2014 p). 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, встановлено, 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 Д 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 ЕД у дітей з ДСТ доцільно використовувати ІВК ПКД «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 ЕД у дітей з ДСТ достатньою є оцінка мінімальної кількості показників (RMSSD, LFn, АПХ та ВІ). Пацієнтам з виявленням ознак ЕД за вищеперерахованими показниками ІВК ПКД «Кардіо-пульс» необхідно проводити профілактичні заходи для упередження розвитку ССУ.
2. Для виявлення підвищеного ризику розвитку функціональних порушень ССС у дітей з ДСТ доцільно використовувати розроблену прогностичну шкалу оцінки значущих анамнестичних і клінічних факторів (додаток 1). В випадку отримання кількості балів більше 0 за запропонованим опитувальником, пацієнти мають підвищений ризик порушень ССС і вимагають проведення профілактичних заходів.
3. 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.

ДОДАТОК 1

Клінічна оцінка ризику розвитку патології ССС у дітей

Фактори ризику	Наявність фактору ризику у дитини	Прогностичні коефіцієнти (бали)	Коефіцієнт інформативності
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	
Вагітність та пологи, ускладнені гіпоксією	так	1	0,5
	ні	-3	
Передчасні пологи	так	1	0,4
	ні	-1	
Малий інтервал між повторними вагітностями	так	1	1,0
	ні	-2	
Відсутність або короткий термін (менше 6 міс.) грудного вигодовування	так	1	0,7
	ні	-2	
Профілактичне призначення вітаміну Д до 1 р. 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	
Всього (загальна сума прогностичних коефіцієнтів (балів) у дитини)	... балів		

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

- Опшлянська 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. Кардіологія: 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).
- Опшлянська 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 і педіатрія. 2016;(4):81-5. *(Дисертантом здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки).*
3. Опшлянська 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 і педіатрія. Україна. 2018;(3):98-103. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати).*
 4. Опшлянская 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 материалам 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. Опшлянська 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. Опшлянська 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, Опшлянська 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. Опшлянська 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. Опшлянська 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).*

АНОТАЦІЯ

Остапенко Ю.Ю. 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» - Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової Національної академії медичних наук України» - Київ, 2020.

Встановлено, що діти з ДСТ мали зміни з боку серцево-судинної системи у 3,38 рази частіше, ніж діти без клінічних ознак ДСТ.

Виявлено, що у дітей з ДСТ з зони радіаційного контролю існує тенденція до зменшення вмісту β -ліпопротеїдів в сироватці крові та спостережені суттєво більші значення вмісту L-аргініну та оксиду азоту в сироватці крові. Визначено, що найбільш інформативним серед біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей з ДСТ є вміст оксиду азоту в сироватці крові.

Встановлено, що використання інноваційного інформаційно-вимірювального комплексу пульсо-кардіологічної діагностики використання є більш інформативним методом доклінічної діагностики стану серцево-судинної системи, ніж оцінка стандартної електрокардіограми. Визначено, що для виявлення і моніторингу ендотеліальної дисфункції у дітей з ДСТ достатньою є оцінка мінімальної кількості його показників (швидкості коливання частоти серцевих скорочень, абсолютної спектральної потужності регуляції, амплітуди пульсової хвилі та висоти інцизури сфігмограми). Виявлено взаємозв'язок між з клінічними проявами судинних порушень і показниками ендотеліальної дисфункції та ліпідного обміну в групах обстежених дітей, які негативно змінюються у дітей з ДСТ. Визначено більш низький вміст вітаміну Д у дітей з ДСТ. Доведено, що призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ сприяє зростанню його вмісту в крові, зменшенню частоти виявлення клінічних проявів порушень серцево-судинної системи, водночас з нормалізацією електрофізіологічних та біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: діти, дисплазія сполучної тканини, вітамін Д, ендотеліальна дисфункція, інформаційно-вимірювальний комплекс пульсо-кардіологічної діагностики, зона підвищеного радіаційного контролю.

АННОТАЦИЯ

Остапенко Ю.Ю. Оптимизация профилактики сосудистых нарушений у детей с дисплазией соединительной ткани и радиационно-отягощенным анамнезом в результате аварии на ЧАЭС - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - «Педиатрия» - Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины» - Киев, 2020.

Установлено, что дети с ДСТ имели изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в 3,38 раза чаще, чем дети без клинических признаков ДСТ.

Выявлено, что у детей с ДСТ из зоны радиационного контроля существует тенденция к уменьшению содержания β -липопротеидов в сыворотке крови и имели место существенно большие значения содержания L-аргинина и оксида азота в сыворотке крови.

Определено, что наиболее информативным среди биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у детей с ДСТ является содержание оксида азота в сыворотке крови.

Установлено, что использование инновационного информационно-измерительного комплекса пульсо-кардиологической диагностики являлось более информативным методом доклинической диагностики состояния сердечно-сосудистой системы, чем оценка стандартной электрокардиограммы.

Определено, что для выявления и мониторинга эндотелиальной дисфункции у детей с ДСТ достаточной является оценка минимального количества его показателей (скорости колебания частоты сердечных сокращений, абсолютной спектральной мощности регуляции, амплитуды пульсовой волны и высоты инцизуры сфигмограммы). Выявлена взаимосвязь между клиническими проявлениями сосудистых нарушений и показателями эндотелиальной дисфункции и липидного обмена в группах обследованных детей, которые негативно меняются у детей с ДСТ. Определенно более существенное снижение содержания витамина Д у детей с ДСТ.

Доказано, что назначение препаратов витамина Д детям с ДСТ способствует росту его содержания в крови, уменьшению частоты выявления клинических проявлений нарушений сердечно-сосудистой системы, одновременно с нормализацией электрофизиологических и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, витамин Д, эндотелиальная дисфункция, информационно-измерительный комплекс пульсо-кардиологической диагностики, зона повышенного радиационного контроля.

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.

The peculiarities of clinical manifestations of HMS in children-descendants of liquidators and children are specified in the work from the zone of increased radiation

control due to the accident at the Chernobyl nuclear power plant, the prevalence of cardiovascular disorders and its relationship with the presence of HMS, comorbidities, vitamin D prophylaxis was determined 3,8 times more often than children without clinical signs of HMS. The highest frequency of disorders of its functional state is observed in adolescents. Changes in lipid metabolism and endothelial dysfunction were assessed in children with and without signs of HMS.

It was found that in children with HMS from the zone of increased radiation control there is a tendency to reduce the content of β -lipoproteins in the serum and significantly higher values of L-arginine and nitric oxide in the serum. It was determined that the most informative among biochemical markers of endothelial dysfunction in children with HMS is the content of nitric oxide in the serum.

The parameters of the functional state of the heart and blood vessels are analyzed with the help of an innovative information-measuring complex of pulse-cardiac diagnostics. It is established that its use is a more informative method of preclinical diagnosis of the cardiovascular system, than the assessment of a standard electrocardiogram. It was determined that to detect and monitor endothelial dysfunction in children with HMS, it is sufficient to estimate the minimum number of its indicators (heart rate fluctuations, absolute spectral power of regulation, pulse wave amplitude and sphygmogram incision height). The relationship between the clinical manifestations of vascular disorders and indicators of endothelial dysfunction and lipid metabolism in groups of examined children, which are negatively changed in children with HMS. A more significant decrease in the content of vitamin D in children with HMS was determined.

A prognostic scale for assessing significant anamnestic and clinical factors of increased risk of cardiovascular pathology in children has been developed. The effectiveness of correction of vascular disorders by vitamin D preparations in children with radiation-burdened anamnesis as a result of the Chernobyl accident with clinical signs of HMS was evaluated. An improved scheme for the prevention of vascular disorders in children with clinical signs of HMS has been developed. It has been proven that prescribing vitamin D to children with HMS promotes an increase in its content in the blood, reducing the incidence of clinical manifestations of cardiovascular disorders, while normalizing electrophysiological and biochemical markers of endothelial dysfunction.

Key words: children, connective tissue dysplasia (hypermobile syndrome), vitamin D, endothelial dysfunction, information-measuring complex of pulse-cardiological diagnostics, zone of increased radiation control.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДХ – амплітуда дикротичної хвилі

АПХ – амплітуда пульсової хвилі

ВІ – висота інцизури пульсової хвилі

ДСТ – дисплазія сполучної тканини

ДІ (СІ) – довірчий інтервал

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ІВК ПКД – інформаційно-вимірювальний комплекс пульсо-кардіологічної

діагностики

ІВХ – індекс висхідної хвилі

РЕГ – реоенцефалографія

СН – серцева недостатність

ССС – серцево-судинна система

ССУ – серцево-судинні ураження

ТАФ – тривалість анакротичної фази пульсової хвилі

ТД – тривалість діастолічної фази серцевого циклу

ТДФ – тривалість дикротичної фази пульсової хвилі

ТТГ – тиреотропний гормон

ТФВ – тривалість фази вигнання

УЗД – ультразвукове дослідження

ЧАЕС – Чорнобильська атомна електростанція

ЧН – час наповнення

ЧСС – частота серцевих скорочень

25(ОН) Д – гідроксिवітамін 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 спектральна потужність регуляції