

Т.В. Гищак, Ю.В. Марушко
Фази адаптації у дітей
із первинною артеріальною гіпертензією

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.7(79):88-93; doi 10.15574/SP.2016.79.88

Мета: дати характеристику клініко-патогенетичним фазам адаптації у дітей із первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ) і розробити алгоритм їх діагностики.

Пацієнти і методи. Обстежено 194 дитини з ПАГ віком 9–12 років. Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження; добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ); опитування за тестом самооцінки функціонального стану (САН) і суб'єктивної оцінки якості нічного сну (СОН); визначення рівня «вільного кортизолу», 6-сульфатоксимелатоніну (6-СОМТ) у сечі, N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-проBNP), тромбоксану (ТХВ2) і простагліцину (6-ПГF1 α) у сироватці крові; велоергометричну пробу та EchoKG. З метою систематизації отриманих даних проведено ієрархічний агломеративний кластерний аналіз одновимірних асиметрично розподілених даних.

Результати. Розроблено алгоритм, за яким діагностуються клініко-патогенетичні фази адаптації при ПАГ у дітей. Згідно з алгоритмом, для встановлення клініко-патогенетичної фази адаптації дітям із ПАГ необхідне проведення ДМАТ. Залежно від форми гіпертензії, показників середньодобового систолічного артеріального тиску, результатів тестів САН і СОН, рівня магнію і NT-проBNP у сироватці крові, рівня толерантності до фізичного навантаження і наявності або відсутності гіпертрофії лівого шлуночка встановлюється клініко-патогенетична фаза адаптації і призначається відповідне лікування.

Висновки. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей характеризується зміною адаптаційних фаз по мірі прогресування — від первинної дезадаптації через фазу компенсації адаптації до вторинної дезадаптації. Клініко-патогенетичну фазу адаптації слід враховувати при призначенні лікування дітям із ПАГ, проводячи підбір терапії і перевіряючи ефективність лікувальних заходів.

Ключові слова: первинна артеріальна гіпертензія, діти, адаптація.

Вступ

Первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) у дітей — багатофакторне захворювання. Ціла низка факторів ризику можуть провокувати розвиток ПАГ. Серед них збільшення індексу маси тіла, що підвищує ризик розвитку ПАГ у дітей у 2–3 рази [11,14]; спадкова схильність, яку визначають у 50–86% дітей з АГ [19,24]; метаболічні порушення, що проявляються гіперурикемією [23], зниженням ліпопротеїдів низької щільності і підвищенням фактора Віллебранда [7]. Серед факторів ризику розвитку АГ у дітей чимале значення мають також гіподинамія або, навпаки, неконтрольовані заняття спортом [1,28], активне і пасивне куріння, низька вага при народженні [24] і штучне вигодовування [27].

За даними Н.Н. Каладзе та співавт. [9], серед підлітків 12–17 років з ПАГ 31,7% є рухливими, роблять ранкову гімнастику і займаються спортом, 15,2% також проводять менше двох годин біля комп'ютера і телевізора. Інші 68,3% дітей ведуть пасивний спосіб життя, до п'яти годин і більше проводять біля комп'ютерів.

Таким чином, підвищення артеріального тиску (АТ) і можливий розвиток ПАГ може бути кінцевим результатом взаємодії багатьох факторів, і мозаїчна теорія, так звана «Мозаїка Пейджа», патогенезу АГ залишається актуальною [25].

Однак деякі автори розглядають фактори ризику тільки як провокатори розвитку гіпертензії, а основну роль надають дисбалансу між дією патогенних чинників і комплексу захисно-приспосабливальних механізмів, спрямованих на відновлення саморегуляції організму [13]. Таким чином, саме порушення адаптаційних процесів в організмі, що може відбуватися під дією різноманітних факторів ризику, може бути провідним у патогенезі ПАГ у дітей.

Як у вітчизняній, так і у світовій науковій літературі ПАГ розглядають як одну із «хвороб адаптації». З точки зору теорії адаптації пусковим механізмом розвитку за-

хворювань цієї категорії є неадекватна реакція на стресові фактори [10,16]. Такими факторами можуть бути різноманітні зовнішні і внутрішні подразники, у тому числі й ті, що прийнято вважати факторами ризику ПАГ у дітей, але в будь-якому разі, незалежно від виду впливу, у відповідь розвиваються однотипні реакції, що були описані Г. Сельє як «загальний адаптаційний синдром».

У науковій літературі останніх років поширюється термін «стрес-індукована гіпертензія». В експерименті було показано, що у новонароджених щурів, які перенесли неонатальний стрес, пізніше в житті розвиваються гіпертрофії серця, дисфункції, фіброз і активація системи ренін-ангіотензин та дисбаланс рецепторного апарату з переважанням експресії рецепторів ангіотензину-1 [21].

Згідно з теорією загального адаптаційного синдрому, відповідь на стресовий фактор відбувається за послідовної участі двох програм адаптації — кататоксичної і синтоксичної. Кататоксичні програми адаптації реалізуються через адренергічну і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову (стрес-реалізуючі) системи, а синтоксичні — через ГАМК-ергічну і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну (стрес-лімітуючі) системи. Причому доведено певну послідовність залучення кататоксичних і синтоксичних програм адаптації у патогенезі ПАГ.

На першому етапі стресової відповіді, що характерний для початку розвитку АГ, активно залучаються кататоксичні програми, що реалізуються через адренергічну і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову системи. Підтвердження цього є дані літератури, що свідчать про виявлення підвищеного рівня компонентів цих систем на ранніх етапах розвитку ПАГ [8,22]. Відмічено збільшення співвідношення норадреналін/адреналін і високий рівень глюкокортикоїдних гормонів у дітей з гіпертензією. Зокрема відомо, що діти з ПАГ мають вищий рівень кортизолу порівняно з дітьми з нормальним АТ [20].

За теорією загального адаптаційного синдрому, в умовах нормального гомеостазу тривала активація кататок-

сичних програм призводить до компенсаторного підвищення активності синтоксичних програм адаптації, що реалізуються через ГАМК-ергічну і гіпоталамо-гіпофізарно-гонаду системи. До стрес-лімітуючих систем відносять також серотонінергічну, антиоксидантну, систему опіоїдних та інших регуляторних пептидів. Стрес-лімітуючі системи обмежують і модулюють активність стрес-реалізуючих систем, попереджуючи пошкоджувальну дію їх надмірної активації [18].

У практиці, за даними літератури, компонентами стрес-реалізуючої системи вважають катехоламіни, АКТГ, кортизол, глюкокортикоїди, кортиколиберин, естрогени, компоненти зсідної системи крові, тромбоксан, CD8, оксидантну систему, ангіотензин 2, інтерлейкіни 1, 4, 6, 10, простагландин E, дофамін, фактор некрозу пухлини, T2-хелпери, нейтрофільні лейкоцити, натрій, залізо, мідь, кальцій та ін. Компонентами стрес-лімітуючої системи є ацетилхолін, мелатонін, соматоліберин, соматотропний гормон, інсулін, прогестерон, компоненти протизсідної системи, CD3, CD16, CD20, антиоксидантну систему, оксид азоту, серотонін, простагландин E1 та E2, простагландин, натрійуретичні пептиди, гамма-інтерферон, інтерлейкіни 2 та 12, ГАМК, гліцин, енкефаліни, бета-ендорфін, T1-хелпери, лімфоцити, моноцити, еозинофіли, калій, магній, цинк, селен тощо.

Відомо, що дефіцит вазодилаторів позначається на АТ швидше і значніше, ніж надлишок вазоконстрикторів. У юнаків із ПАГ було виявлено, що недостатня концентрація оксиду азоту має суттєвішу роль у погіршенні процесів спонтанної та індукованої вазодилатації, аніж високий рівень вазоконстриктора – ендотеліну-1 [2].

За недостатньої активації стрес-лімітуючих систем розвиваються адаптаційні порушення. Різноманітні адаптаційні порушення виявляють вже на ранніх етапах формування гіпертензії і тривалості захворювання менше п'яти років [6].

У випадку підвищеної активності як стрес-реалізуючих, так і стрес-лімітуючих систем розвивається стан, за якого організм стійкий до сильних пошкоджуючих впливів [6]. Як вказує Г. Сельє, підвищення резистентності досягається «дорогою ціною», оскільки супроводжується великими енерговитратами. У центральній нервовій системі розвивається гальмування, і сильний подразник вже сприймається як слабкий або помірної сили.

Наявність фази резистентності при ПАГ можна допустити, враховуючи часту відсутність скарг у дітей із достатньо високими значеннями АТ та існування прихованої ПАГ [29]. Повідомляється, що у 48,7% юнаків із ПАГ підвищений АТ вперше було виявлено при профілактичному огляді [2], і захворювання у більшості дітей перебігало з незначною кількістю скарг.

У дослідженнях дорослих середнього віку було виявлено, що перші 5–10 років захворювання організм адаптований до підвищеного АТ [17]. По мірі збільшення тривалості гіпертензії ефективність адаптивних процесів знижується.

В іншому дослідженні [12] встановлено, що серед хлопчиків із недостатнім нічним зниженням АТ у більшості випадків скарги були відсутні, і підвищення АТ було встановлено при профілактичних оглядах. Лише 35% скаргилися на головний біль, біль у ділянці серця, погане самопочуття, особливо при значних психоемоційних навантаженнях. Протягом 10–20 років у них сформувалося гіпертензивне серце зі значною ексцентричною гіпертрофією міокарда та діастолічною дисфункцією.

Однією з причин безсимптомного перебігу ПАГ з точки зору теорії загального адаптаційного синдрому може бути активація синтоксичних програм адаптації

у патогенезі формування захворювання, що компенсує підвищену активність катоксичних програм.

На жаль, наявні літературні дані не дають чіткої характеристики адаптаційних стадій у дітей з ПАГ.

У проведених нами раніше дослідженнях спеціально вивчався стан адаптаційних систем у дітей із різними клініко-патогенетичними формами ПАГ. Було досліджено рівень екскреції із сечею «вільного» кортизолу і метаболіту мелатоніну (6-COMT) [5], рівня магнію в сироватці крові [4], N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [3], тромбоксану (ТХВ2) і простагландину (6-ПГФ1α) [15,26] у дітей із різними клініко-патогенетичними формами ПАГ. У даній роботі наводимо результати систематизації раніше отриманих даних, які дозволили нам виділити і надати характеристику фазам адаптації у дітей з ПАГ.

Мета дослідження: надати характеристику клініко-патогенетичним фазам адаптації у дітей з ПАГ і розробити алгоритм їх діагностики.

Матеріал і методи дослідження

У роботі використано результати досліджень 194 дітей із ПАГ віком 9–12 років (середній вік $14,35 \pm 0,43$ року).

Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження (збір анамнезу, об'єктивне дослідження; загальні аналізи крові, сечі, калу, ЕКГ, ЕхоКГ); добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ); опитування за тестом самооцінки функціонального стану (САН) і суб'єктивної оцінки якості нічного сну (СОН); імуноферментний аналіз сечі із визначенням рівня «вільного кортизолу», метаболіту мелатоніну 6-COMT; імуноферментний аналіз сироватки крові з визначенням N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), тромбоксану (ТХВ2) і простагландину (6-ПГФ1α).

Добовий моніторинг артеріального тиску проводили за допомогою апарата «АВМ-04» (Meditech, Угорщина), який активували за стандартним протоколом кожні 15 хвилин вдень (6.00–22.00) і кожні 30 хвилин вночі (22.00–6.00). У добовому профілі АТ визначали: систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) АТ, середній тиск за добу, день і ніч, їх варіабельність, добовий індекс та індекс часу гіпертензії.

При проведенні ЕхоКГ за загальноприйнятою методикою в М- і В-режимах оцінювалися наступні параметри: кінцевосистолічний (КСРлш) і кінцеводіастолічний (КДРлш) розміри лівого шлуночка, розміри лівого передсердя, товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСлш), фракцію викиду (ФВ).

Масу міокарда лівого шлуночка визначали за формулою R.V. Devereux і співавт., рекомендованою для застосування у дітей з АГ. Індекс маси міокарда лівого шлуночка розраховували за формулою: $IMM_{лш} = MM_{лш} / r_{лш}^{2.7}$. За нормативні значення $IMM_{лш}$ приймали значення 95 перцентилу залежно від віку і статі та розраховували за запропонованою R. Philip та співавт. (2009) рівнянням лінійної регресії.

Для визначення типу ремоделювання лівого шлуночка визначали відносну товщину стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) за формулою: $ВТС_{лш} = 2 \times ТЗС_{лш} / КДР_{лш}$.

Тип ремоделювання лівого шлуночка визначали за класифікацією R.M. Lang та співавт. (2005), рекомендованою Американським товариством і Європейською асоціацією ехокардіографії. Згідно з цією класифікацією встановлювалися наступні типи ремоделювання: нормальна геометрія лівого шлуночка ($IMM_{лш}$ не збіль-

шений, ВТСлш менше 0,42); концентричне ремоделювання лівого шлуночка (нормальний ІММлш і ВТСлш більше 0,42); концентрична гіпертрофія ЛШ (збільшення ІММлш вище норми і ВТСлш більше 0,42); ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка (збільшення ІММлш, ВТСлш менше 0,42).

Визначення толерантності до фізичного навантаження проводилось за допомогою велоергометричної проби (ВЕМ) за методикою PWC₁₇₀.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася на персональному комп'ютері із комплексом програмного забезпечення для статистичної обробки даних згідно з принципами математичної статистики.

Ієрархічний агломеративний кластерний аналіз одновимірних асиметрично розподілених даних проводився за методикою Р.М. Камінського, Л.Я. Нича (2014).

Результати дослідження та їх обговорення

У 194 дітей із ПАГ проведено ієрархічний агломеративний кластерний аналіз за 21 показником (дані клініко-лабораторного та інструментального обстеження). За результатами статистичної обробки було виділено п'ять основних кластерів.

Перша клініко-патогенетична фаза, яку ми назвали фазою первинної дезадаптації, була притаманна дітям І і ІІ кластеру (табл. 1). У дітей цих кластерів спостерігалася переважання активності стрес-реалізуючих систем над стрес-лімітуючими за нормальних або незначно підвищених параметрів стрес-реалізуючих систем («вільний» кортизол, ТХВ₂) і низьких параметрах стрес-лімітуючих (6-COMT, магній, NT-proBNP, 6-ПГФ1α). Низький рівень мелатоніну визначався переважно його низькою нічною екскрецією при нормальному денному рівні.

Різниця між першим і другим кластером полягала в тому, що в першому кластері спостерігався низький рівень 6-COMT (p<0,001), у другому – низькі рівні магнію (p<0,05) і NT-proBNP (p<0,01). Також відмічалось, що другий кластер мав найнижчі показники самооцінки функціонального стану і суб'єктивної оцінки якості нічного сну. Це може свідчити про те, що у ІІ кластері прояви

первинної дезадаптації були більш виразними. Такі параметри, як середні значення вмісту «вільного» кортизолу (його денної фракції) і ТХВ₂, у ІІ кластері були вищими порівняно з показниками першого кластеру (p<0,001).

Середньодобові значення АТ за даними ДМАТ в обох кластерах не досягали високих значень і відповідали переважно клініко-патогенетичній формі лабільної ПАГ. Проте до першого і другого кластерів потрапило 36 дітей зі стабільною ПАГ І ст., які при невисоких середньодобових значеннях САТ мали відповідний до стабільної ПАГ І ст. ІЧГСАТ (табл. 2). У першому кластері таких дітей було 8, що склало 18,6% кластеру, у другому кластері – 28, що склало 43,8% кластеру.

Діти третього і четвертого кластеру знаходились у фазі, яку ми пропонуємо називати «фазою компенсації адаптації».

Діти, що потрапили до третього кластеру, мали високі рівні «вільного» кортизолу і ТХВ₂ поряд з високими рівнями магнію і 6-ПГФ1α. Можливо, саме за рахунок цього показники функціонального стану та якості нічного сну в третьому кластері були вищими, ніж у другому, оскільки стрес-активуючі і стрес-лімітуючі системи були врівноваженими.

Діти четвертого кластеру характеризувалися високими рівнями «вільного» кортизолу, 6-COMT і NT-proBNP за найнижчих рівнів екскреції ТХВ₂ і 6-ПГФ1α із сечею і нормального рівня магнію у сироватці крові. За таких умов, незважаючи на достатньо високі показники середньодобового САТ (142,0±1,82 мм рт. ст.), діти вказували на нормальне самопочуття, активність, настрої і якість нічного сну, тобто також знаходились у фазі компенсації адаптації.

Діти третього кластеру мали нормальний а четвертого – високий, як денний, так і нічний, рівень екскреції 6-COMT, причому співвідношення нічного до денного рівня у них наближалось до норми.

У третьому кластері високий рівень ТХВ₂ компенсувався високим рівнем простагліну. У четвертому кластері ці показники також знаходились у нормальному співвідношенні, хоча і не були такими високими, як у третьому кластері.

Таблиця 1

Результати кластерного аналізу (M±m)

Показник	I кл. (n=43)	II кл. (n=64)	III кл. (n=44)	IV кл. (n=18)	V кл. (n=24)	
САТ, мм рт. ст.	125,07±0,93	128,97±0,80*** ¹⁻²	137,7±1,30*** ²⁻³	142,0±1,82	146,76±1,67	
ДАТ, мм рт. ст.	68,02±0,73	68,32±0,70	71,84±0,89*** ²⁻³	77,19±1,61*** ³⁻⁴	79,65±1,64	
ІЧГ _{САТ} , %	40,23±2,03	53,57±2,27	71,77±2,74	80,04±2,62	83,84±3,02*** ³⁻⁵	
ІЧГ _{ДАТ} , %	15,37±1,79	16,37±1,61	25,58±2,54*** ²⁻³	41,98±5,44*** ³⁻⁴	43,10±5,10	
ДІ _{САТ} , %	7,02±0,87	5,97±0,72	5,75±0,93	3,29±0,85*** ^{1-4; 1-2-4}	2,09±0,82*** ¹⁻⁵	
ДІ _{ДАТ} , %	13,54±1,07	12,30±0,97	11,02±1,47	7,91±1,61*** ²⁻⁴	5,90±1,20*** ²⁻⁵	
САН, бали	157,20±3,59	142,70±3,52*** ¹⁻²	158,77±3,06*** ²⁻³	162,56±4,94	163,12±3,18	
СОН, бали	21,67±0,40	19,94±0,44*** ¹⁻²	22,24±0,45*** ²⁻³	23,0±0,56	21,73±0,49	
ІМТ	20,92±0,55	21,95±0,37	24,60±0,70*** ²⁻³	25,31±0,72	25,42±1,17	
Концентрація 6-COMT у сечі, нг/мл	День	7,75±0,97	26,35±1,91*** ¹⁻²	26,18±3,22	31,33±4,18	36,46±4,83
	Ніч	1,60±0,22	46,17±2,27*** ¹⁻²	57,22±5,24	56,78±5,45	55,43±3,17
	Доба	6,07±0,78	34,66±1,85*** ¹⁻²	39,20±3,74	46,12±4,16	47,62±3,06*** ²⁻⁵
«Вільний» кортизол у сечі, нг/мл	День	82,96±5,15	122,70±9,40*** ¹⁻²	132,04±10,13	147,56±11,09	189,28±12,96*** ³⁻⁵
	Ніч	108,33±11,95	84,23±4,87	103,61±7,30*** ²⁻³	109,59±9,33	130,27±14,48
	Доба	96,22±8,94	117,67±8,12	128,26±7,39*** ¹⁻³	134,77±10,16	171,42±12,44*** ³⁻⁵
Магній у сироватці крові, ммоль/л	0,923±0,020	0,857±0,015*** ¹⁻²	1,095±0,016*** ²⁻³	0,893±0,017*** ³⁻⁴	0,786±0,017*** ³⁻⁵	
ІММЛШ	29,13±0,82	29,18±0,73	34,91±1,48*** ²⁻³	30,32±1,50*** ³⁻⁴	33,93±1,21	
ВТС	0,39±0,01	0,38±0,01	0,40±0,01	0,43±0,01*** ³⁻⁴	0,42±0,02	
NT-proBNP, фмоль/мл	15,15±2,07	3,82±0,47*** ¹⁻²	46,04±5,40*** ²⁻³	70,59±13,05	33,35±6,32*** ⁴⁻⁵	
ТХВ ₂ , нг/мл	5,71±0,51	13,03±1,49*** ¹⁻²	35,03±4,60*** ²⁻³	3,69±0,70*** ³⁻⁴	17,71±1,35*** ⁴⁻⁵	
6-ПГФ1α, нг/мл	2,42±0,15	2,26±0,15	2,88±0,26*** ²⁻³	1,91±0,06*** ³⁻⁴	2,59±0,18*** ⁴⁻⁵	

Примітка: * – p<0,05 між кластерами; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблиця 2

Розподіл дітей із різними клініко-патогенетичними формами ПАГ за кластерами (кількість дітей)

Клініко-патогенетична форма ПАГ	Стать	I кл. (n=43)	II кл. (n=64)	III кл. (n=44)	IV кл. (n=18)	V кл. (n=24)
		Фаза первинної дезадаптації		Фаза компенсації адаптації		Фаза вторинної дезадаптації
Лабільна ПАГ	Хлопчики	13	16	4	0	0
	Дівчатка	22	18	2	0	0
Стабільна ПАГ I ст.	Хлопчики	2	13	18	5	5
	Дівчатка	6	15	5	3	1
Стабільна ПАГ II ст.	Хлопчики	0	0	10	6	13
	Дівчатка	0	0	6	4	5

Незважаючи на відносну компенсацію адаптаційних процесів і відносно нормальний загальний стан дітей, зміни в організмі у них не можна було вважати сприятливими, оскільки у дітей третього і четвертого кластеру поряд із високими показниками середньодобового значення АТ прогресивно зменшувалися ДІСАТ і ДІДАТ, що характеризує нічне зниження АТ. Як видно з даних таблиці 1, ДІСАТ у третьому кластері був у межах $5,75 \pm 0,93\%$, ДІДАТ — в межах $11,02 \pm 1,47\%$, а в четвертому кластері ДІСАТ дорівнював $3,29 \pm 0,85\%$, ДІДАТ — $7,91 \pm 1,61\%$. Недостатній ступінь нічного зниження АТ є прогностично несприятливою ознакою і погіршує перебіг захворювання.

Клінічно фаза компенсації адаптації проявляється формуванням стабільної гіпертензії з ІЧГСАТ у межах 65–85% і ІЧГДАТ — 25–45%. Проте до третього кластеру потрапили також шестеро дітей із лабільною гіпертензією, що склало 13,6% кластеру (див. табл. 2). Вони мали рідкі, але достатньо високі, підйоми САТ протягом доби і недо-

статній ступінь нічного зниження САТ, що мало відображення на високих середньодобових показниках САТ, але при цьому ІЧГСАТ відповідав показникам лабільної гіпертензії (25–50%), а інші досліджувані параметри — показником третього кластеру і фази компенсації адаптації.

Враховуючи той факт, що математичний аналіз за багатьма параметрами відніс значну кількість дітей зі стабільною ПАГ I ст. до другого кластеру, а частину дітей із лабільною ПАГ — до третього, ми вважаємо, що клініко-патогенетична форма ПАГ не може бути вирішальним показником для визначення тактики лікування. Треба враховувати й інші фактори, насамперед стан адаптаційних систем, оскільки діти у фазах дезадаптації і компенсації адаптації потребують різних підходів до лікування.

Виходячи з показників п'ятого кластеру, ми можемо стверджувати, що при значеннях середньодобового САТ вище за 147 мм рт. ст. починаються процеси виснаження компенсаторних резервів (фаза вторинної дезадаптації),

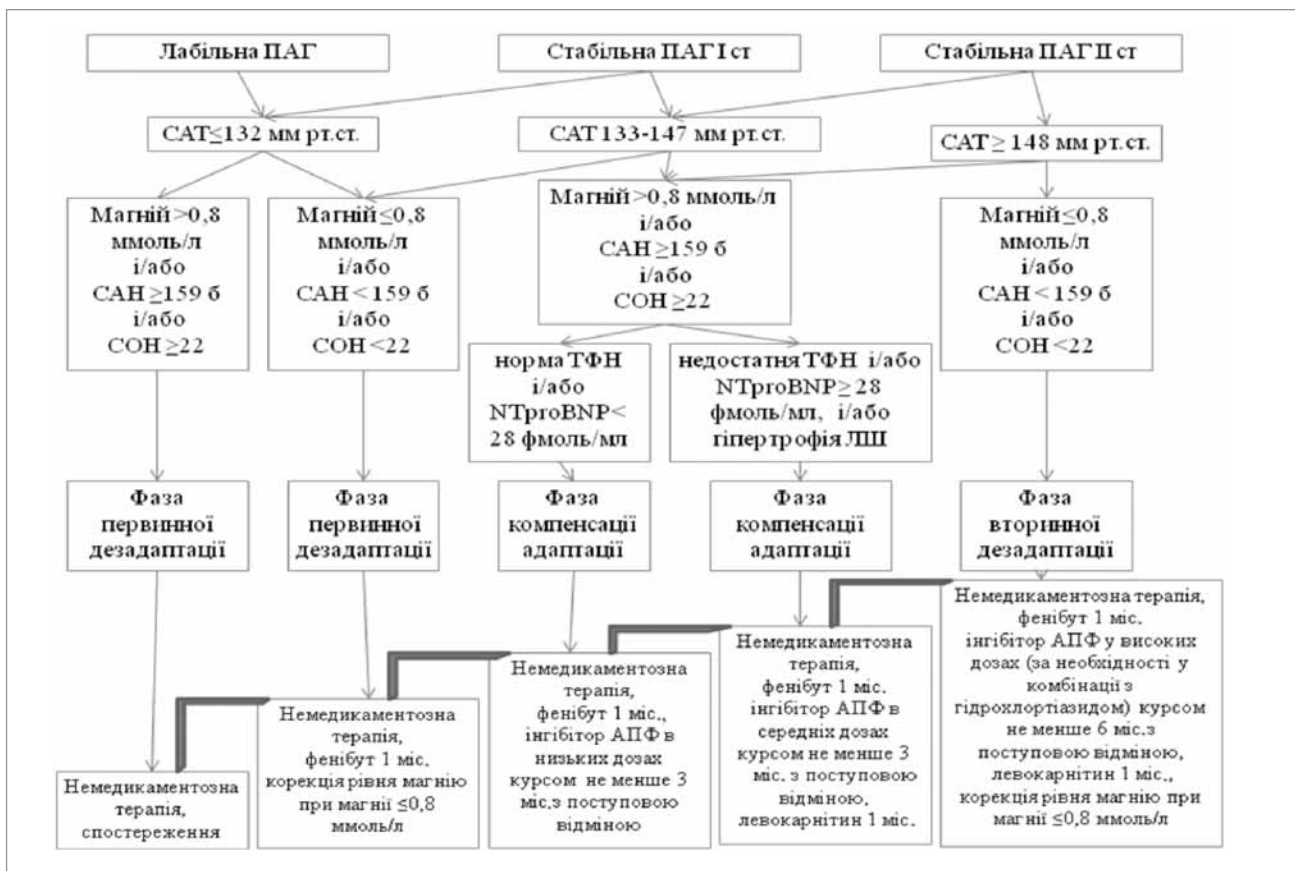


Рис. Алгоритм діагностики клініко-патогенетичної фази ПАГ. Лікувальна тактика залежно від клініко-патогенетичної фази. Умовні позначення: САТ — середньодобове значення систолічного АТ за результатами ДМАТ; САН — сума балів тесту самооцінки функціонального стану; СОН — сума балів тесту суб'єктивної оцінки якості нічного сну, ТФН — толерантність до фізичного навантаження, інгібітори АПФ — інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

що передусім проявляється у зростаючому дефіциті магнію. Концентрація кортизолу і мелатоніну, як і в четвертому кластері, залишалася на високих рівнях.

Співвідношення ТХВ₂ і 6-ПГФ_{1α} у п'ятому кластері повторює показники другого кластеру — високий рівень ТХВ₂ не компенсується відповідним рівнем 6-ПГФ_{1α}.

Основну частину п'ятого кластеру склали хлопчики (3/4 усього кластеру), більшість з яких мала стабільну ПАГ II ст. (54,2%).

Таким чином, третя фаза — вторинної дезадаптації — настає за виснаження стрес-лімітуючих систем при подальшому зростанні активності стрес-реалізуючих. При цьому активність стрес-лімітуючих систем адаптації може бути абсолютно високою, але відносно активності стрес-реалізуючих — недостатньою. За нашими даними, така фаза була притаманна хлопчикам зі стабільною ПАГ II ст.

Враховуючи результати кластерного аналізу, ми пропонуємо у дітей з ПАГ встановлювати клініко-патогенетичну фазу адаптації за наступним алгоритмом (рис.) і використовувати цей алгоритм для призначення патогенетичної терапії.

Відповідно до алгоритму, для встановлення клініко-патогенетичної фази адаптації дітям з ПАГ необхідно провести ДМАТ із визначенням клініко-патогенетичної форми ПАГ і значення середньодобового САТ. Залежно від показників середньодобового САТ, результатів тестів самооцінки функціонального стану і суб'єктивної оцінки якості нічного сну, рівня магнію і NT-проBNP у сироватці крові, а також враховуючи стан толерантності до фізичного навантаження і наявність або відсутність гіпертрофії лівого шлуночка, можливе визначення стану адаптаційних систем і призначення відповідного лікування.

У динаміці лікування слід враховувати зміни параметрів, що характеризують клініко-патогенетичні фази адаптації, і призначати лікування з урахуванням «щабля», на якому знаходиться дитина (див. рис.). Так, у випадку «кроку донизу» зменшують дозу антигіпертензивного препарату або відміняють його, включають або забирають зі схеми лікування препарати магнію, левокарнітину, фенібут. Відповідно, у випадку погіршення стану і зростання АТ на тлі лікування, що проводиться, терапію посилюють.

Дослідження рівня екскреції «вільного» кортизолу і 6-COMT із сечею, рівня тромбоксану і простагліцину в сироватці крові не є обов'язковими, але їх визначення дає більш точну характеристику клініко-патогенетичним фазам адаптації, а їх зміна в динаміці лікування, поряд із показниками АТ, може підтверджувати ефективність лікувальних заходів.

Розроблений алгоритм відкриває перспективи визначення показань до призначення дітям із ПАГ антигіпертензивної терапії, у тому числі комбінації антигіпертензивного препарату з діуретиком, визначення тривалості антигіпертензивної терапії і прогнозу перебігу ПАГ.

Висновки

1. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей характеризується зміною адаптаційних фаз по мірі прогресування від первинної дезадаптації через фазу компенсації адаптації до вторинної дезадаптації, які можна встановити за допомогою запропонованого алгоритму.

2. Клініко-патогенетичну фазу адаптації слід враховувати при призначенні лікування дітям з ПАГ, проводячи як підбір терапії, так і перевіряючи ефективності лікувальних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия у детей-спортсменов / Л. А. Балыкова, С. А. Ивянский, Н. В. Щекина [и др.] // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2015. — № 6. — С. 48—54.
2. Бессонова І. М. Порушення пуринового обміну в формуванні ендотеліальної дисфункції у підлітків з артеріальною гіпертензією: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 — педіатрія / І. М. Бессонова. Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, Харківська медична академія післядипломної освіти. — Харків, 2015. — 20 с.
3. Гишак Т. В. Клінічне значення п-термінального мозкового натрійуретичного пептиду у дітей із первинною артеріальною гіпертензією / Т. В. Гишак // Збірник наук. пр. співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — Київ, 2015. — Вип. 24, кн. 3. — С. 259—268.
4. Гишак Т. В. Обмін магнію у дітей та роль дефіциту магнію у клінічній практиці / Т. В. Гишак, Ю. В. Марушко // Современная педиатрия. — 2011. — № 5 (39). — С. 89—93.
5. Гишак Т. В. Патогенетична роль мелатоніну і кортизолу у формуванні первинної артеріальної гіпертензії у дитячому віці / Т. В. Гишак // Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. — 2014. — № 1. — С. 67—69.
6. Давидович І. М. Состояние памяти, внимания и мышления у мужчин молодого возраста с артериальной гипертонией / И. М. Давидович, О. В. Афонасков, Ю. К. Староверова // Системные гипертензии. — 2009. — № 4. — С. 59—63.
7. Изменения коагуляционного гемостаза при эссенциальной артериальной гипертензии у детей / Л. В. Рычкова, Е. С. Филиппов, О. В. Бугун [и др.] // Российский педиатрич. журн. — 2011. — № 4. — С. 30—32.
8. Каладзе Н. Н. Состояние стресс-реализующей системы у детей с артериальной гипертензией / Н. Н. Каладзе, И. Б. Зюкова // Современная педиатрия. — 2013. — № 5. — С. 147—150.
9. Каладзе Н. Н. Особенности образа жизни и пищевого поведения детей с первичной артериальной гипертензией / Н. Н. Каладзе, О. К. Алешина, Н. А. Ревенко // Матеріали наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. уч., 21 бер. 2014 р., м. Харків. — Харків, 2014. — С. 73—75.
10. Коваленко В. М. Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо / В. М. Коваленко, Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // Артериальная гипертензия. — 2014. — № 4. — С. 9—20.
11. Коренев М. М. Артеріальна гіпертензія та ожиріння в підлітків / М. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, О. М. Носова // Український журн. дитячої ендокринології. — 2014. — № 2. — С. 79—80.
12. Ніконова В. В. Клініко-гемодинамічна характеристика підлітків із первинною АГ та осіб молодого віку з АГ в катанестичному спостереженні / В. В. Ніконова // Здоров'я Ребенка. — 2011. — № 7 (34). — С. 57—62.
13. Нові уявлення про місце факторів ризику в патогенезі артеріальної гіпертензії / В. О. Дедова [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2015. — № 1. — С. 68—72.
14. Павлишин Г. А. Епідеміологічна ситуація щодо надмірної маси тіла, ожиріння та артеріальної гіпертензії у дітей м. Тернополя / Г. А. Павлишин, К. В. Левандовська // Вісник наук. досліджень. — 2012. — № 4. — С. 117—119.
15. Результати дослідження рівня ендотеліозалежних факторів вазоконстрикції й вазодилатації в дітей з первинною артеріальною гіпертензією / Ю. В. Марушко, Т. І. Гавриленко, Т. В. Гишак, О. А. Підгайна // Український кардіолог. журн. — 2015. — № 6. — С. 59—63.
16. Рубцова Є. І. Дослідження впливу стресових чинників навчального процесу на формування показників артеріального тиску в дітей шкільного віку / Є. І. Рубцова, Т. П. Грицишук // Україна. Здоров'я нації. — 2016. — № 1/2. — С. 175—179.

17. Смакотина С. А. Особенности формирования субклинических органных поражений и их маркеры у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью : автореф. дис. д-ра мед. наук / С. А. Смакотина. — Кемерово, 2008.
18. Стресс и расстройство адаптации / Е. С. Акарачкова, О. В. Котова, С. В. Вершинина, И. В. Рябоконе // Лечащий врач. — 2014. — № 6. — С. 61—65.
19. Функціональні значення поліморфізмів Glu298Asp 7-го екзону гена NOS3, A1166C гена ATR1 та Pro12Ala гена PPARγ2 у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією / В. Г. Майданник [та ін.] // Міжнародний журн. педіатрії, акушерства та гінеколог. — 2015. — Т. 8, № 1. — С. 51.
20. Хижняк О. Гормональні предиктори артеріальної гіпертензії у хлопчиків-підлітків з ожирінням / О. Хижняк, М. Минков, И. Черевко // Український журн. дитячої ендокринології. — 2015. — № 2. — С. 14—22.
21. Activation of the Cardiac Renin-Angiotensin System in High Oxygen-Exposed Newborn Rats: Angiotensin Receptor Blockade Prevents the Developmental Programming of Cardiac Dysfunction / M. Bertagnoli, A. Dios, S. Beland-Bonenfant [et al.] // Hypertension. — 2016. — № 67 (4). — P. 74—82.
22. Carter J. R. Sympathoneural and adrenomedullary responses to mental stress / J. R. Carter, D. S. Goldstein // Compr Physiol. — 2015. — № 5 (1). — P. 119—146.
23. Feig D. I. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young / D. I. Feig // J. Clin. Hypertens (Greenwich). — 2012. — № 14. — P. 346—352.
24. Gupta-Malhotra M. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children / M. Gupta-Malhotra, A. Banker, S. Shete // Am. J. Hypertens. — 2015. — № 28 (1). — P. 73—80.
25. Harrison D. G. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension / D. G. Harrison // J. Am. Soc. Hypertens. — 2013. — № 7 (1). — P. 68—74.
26. Marushko Yu. V. Endothelium dependent factors of vasoconstriction (thromboxane B2) and vasodilation (6-prostaglandin F1α) in children with primary arterial hypertension / Yu. V. Marushko, T. V. Hyschak // Puls Uczelni. — 2015. — № 9 (3). — P. 3—6.
27. Patel N. Clinical assessment of hypertension in children / N. Patel, N. Walker // Clin. Hypertens. — 2016. — Vol. 17, № 22. — P. 15—21.
28. Physical activity and cardiovascular risk factors in children: meta-analysis of randomized clinical trials / C. C. Cesa, G. Sbruzzi, R. A. Ribeiro [et al.] // Prev Med. — 2014. — № 69. — P. 54—62.
29. Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths / E. Lurbe, L. Thijs, M. I. Torro [et al.] // Hypertension. — 2013. — № 62 (2). — P. 410—414.

Фазы адаптации у детей с первичной артериальной гипертензией

Т.В. Гицак, Ю.В. Марушко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Цель: охарактеризовать клинико-патогенетические фазы адаптации у детей с первичной артериальной гипертензией (ПАГ) и разработать алгоритм их диагностики.

Материалы и методы. Обследовано 194 ребенка с ПАГ в возрасте 9–12 лет. Всем детям проведено общеклиническое обследование; суточный мониторинг артериального давления (СМАД); опрос по тесту самооценки функционального состояния (САН) и субъективной оценки качества ночного сна (СОН); определение уровня «свободного кортизола», 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP), тромбксана (TXB2) и простаглицлина (6-ПГФ1α) в сыворотке крови; велоэргометрическую пробу и ЭхоКГ. С целью систематизации полученных данных проведен иерархический агрегативный кластерный анализ одномерных асимметрично распределенных данных.

Результаты. Разработан алгоритм, с помощью которого диагностируются клинико-патогенетические фазы адаптации у детей с ПАГ. Согласно алгоритму, для определения клинико-патогенетической фазы адаптации детям с ПАГ необходимо проведение СМАД. В зависимости от формы гипертензии, показателей среднесуточного систолического артериального давления, результатов тестов САН и СОН, уровня магния и NT-проBNP в сыворотке крови, уровня толерантности к физической нагрузке и наличия или отсутствия гипертрофии левого желудочка определяется клинико-патогенетическая фаза адаптации и назначается соответствующее лечение.

Выводы. Первичная артериальная гипертензия у детей характеризуется сменой адаптационных фаз по мере прогрессирования — от первичной дезадаптации через фазу компенсации адаптации к вторичной дезадаптации. Клинико-патогенетическую фазу адаптации следует учитывать при назначении лечения детям с ПАГ, проводя подбор терапии и проверяя эффективность лечебных мероприятий.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, дети, адаптация.

Adaptation phase in children with primary hypertension

T.V. Hyschak, Yu.V. Marushko

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Objective: to characterize the clinical-pathogenetic adaptation phase in children with primary arterial hypertension (PH) and to develop an algorithm of them diagnosis.

Material and methods. The study involved 194 children with PH at the age of 9–12 years. All children held general-clinical examination; daily blood pressure monitoring (ABPM); survey on self-test functional state (FAM) and the subjective assessment of the quality of nighttime sleep (SLEEP); determining the level of «free cortisol», 6-sulfatocymelatonin (6-COMT) in urine, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), thromboxane (TXB2) and prostacyclin (6-PGF1α) in serum, bicycle stress test and ultrasound echocardiography. In order to systematize the data held agglomerative hierarchical cluster analysis of one-dimensional asymmetrically distributed data.

Results and its discussion. The study developed an algorithm for the diagnosis of clinical-pathogenetic adaptation phase in children with PH. According to the algorithm to determine the clinical-pathogenetic phase adaptation of children with PAH is necessary to conduct ABPM. Depending on hypertension forms, indicators of average daily systolic blood pressure (SBP), the results of tests FAM and the SLEEP, magnesium and NT-proBNP levels in the blood serum, level of exercise tolerance and the presence or absence of left ventricular hypertrophy determined by clinical-pathogenetic adaptation phase and assigned appropriate treatment.

Conclusions. Primary hypertension in children is characterized by a change in the phase of adaptation as its progression from initial desadaptation through a phase of adaptation's compensation to the secondary desadaptation.

Clinical-pathogenetic adaptation phase should be taken into account when assigning the treatment of children with PH, spending as the selection of therapy, and checking the effectiveness of therapeutic interventions.

Key words: primary hypertension, children, adaptation.

Сведения об авторах:

Гицак Татьяна Витальевна — к. мед. н., доц. каф. педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Статья поступила в редакцию 28.10.2016 г.