

УДК 616.12-008.331.1-053.2-084

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова, І.С. Майдан

Своечасна корекція порушень вегетативного гомеостазу — профілактика розвитку артеріальної гіпертензії у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):102-110; doi 10.15574/SP.2019.97.102

Мета: вивчення показників артеріального тиску (АТ) у дітей молодшого шкільного віку з проявами вегетативної дисфункції та порушенням ліпідного обміну й ендотеліальної функції.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 128 дітей віком від 6 до 10 років із синдромом вегетативної дисфункції (СВД), яким було проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. На основі проведеної оцінки добового АТ була відібрана група дітей (19,5% від усіх обстежених), у яких показники середнього систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) знаходились на верхній межі норми (90–95 перцентиль, так званий «нормальний високий тиск»). Їм було проведено більш поглиблене дослідження: оцінка функції ендотелію, ліпідного спектра крові та стану окислювального гомеостазу. Для корекції виявлених порушень призначали комплекс препаратів: «Кратал для дітей», «Квертин» і «Смарт омега для дітей» у вікових дозах. Курс лікування становив два місяці. Оцінка ефективності проводилась до і наприкінці лікування.

Результати та висновки. У дітей з «нормально високим» АТ виявлені порушення вегетативного гомеостазу у вигляді вихідної ваготонії (80,6% дітей) та вегетативної реактивності у вигляді гіперсимпатикотонії (46,5%) і симпатикотонії (38,9%). При добовому моніторингу АТ виявлено його підвищення до «нормально високих» цифр, спостерігалася підвищена варіабельність АТ. У дітей виявлено різні типи ендотеліальної дисфункції з переважанням парадоксального типу (42,6% дітей), при якому визначалось підвищення рівня ендотеліну-1 в крові, що має ангіоспазматичну дію. Виявлено порушення у системі перекисного окислення ліпідів у бік її активації, порушення ліпідного обміну у вигляді різних дисліпідемій у 87,5% дітей. Використання комплексу препаратів дозволило значно знизити клінічні прояви, нормалізувати АТ (88,5% дітей), вегетативний гомеостаз (77,0%), ендотеліальну функцію (74,1%), ліпідний обмін (85,4%). Усі препарати добре переносяться, не мають токсичного впливу і не викликають алергічної реакції, є досить ефективними і безпечними в лікуванні дітей з проявами СВД і показниками «нормально високого» артеріального тиску.

Ключові слова: діти, «нормально високий» артеріальний тиск, ендотеліальна функція, ліпідний обмін.

Timely correction of vegetative homeostasis disorders is the prevention of hypertension development among the children

L.V. Kvashnina, T.B. Ignatova, I.S. Maydan

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

The article deals with the peculiarities of vegetative homeostasis, endothelial function, lipid metabolism among children with the risk of developing primary arterial hypertension. 19.5 % children with «normally high» blood pressure have been examined according to daily monitoring data. In this group of children contraventions of the vegetative homeostasis in the form of initial vagotonia were noted among 80.6% of children, and approximately the same number of children had disorders of autonomic reactivity in the form of hypersympathicotonia among 46.5% of children and asympathicotonia among 38.9% of children. Among the examined children with daily monitoring of arterial pressure, the increase to «normally high» numbers was noted, the increased blood pressure variability is characteristic. The systolic blood pressure load among 25.0% of children and diastolic blood pressure among 10.0% of children characterize the risk of target organ defeats. For the examined children various types of endothelial dysfunction were identified, while the paradoxical type prevailed (42.6% of children), during which the increase of endothelin-1 level in the blood was noted, which has an angiospastic effect. Also, among the examined children, there was a disturbance in the system of lipid peroxidation towards its activation; contraventions of lipid metabolism in the form of various dyslipidemias were found among 87.5% of children. A scheme for the correction of the identified contraventions with the usage of «Kratral for children», «Smart omega for children» and «Quertin», which are recommended for 8 weeks, is proposed. The usage of these drugs has significantly reduced clinical expressions, normalized blood pressure (88.5% of children), autonomic homeostasis among 77.0% of children, endothelial function among 74.1% of children and lipid metabolism among 85.4% of children. All used drugs are well perceived, have no toxic effect and do not cause an allergic reaction, are quite effective and safe in treating children with expressions of autonomic dysfunction syndrome and indicators of «normally high» blood pressure.

Key words. Children, «normally high» blood pressure, endothelial function, lipid metabolism.

Своевременная коррекция нарушений вегетативного гомеостаза — профилактика развития артериальной гипертензии у детей

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова, І.С. Майдан

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМНУ», г. Київ

Цель: изучение показателей артериального давления (АД) у детей младшего школьного возраста с проявлениями вегетативной дисфункции и нарушением липидного обмена и эндотелиальной функции.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 128 детей в возрасте от 6 до 10 лет с синдромом вегетативной дисфункции (СВД), которым было проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. На основании проведенной оценки суточного АД была отобрана группа детей (19,5% от всех обследованных), у которых показатели среднего систолического и диастолического АД (САД и ДАД) находились на верхней границе нормы (90–95 перцентиль, так называемое «нормальное высокое давление»). Им было проведено углубленное исследование: оценка функции эндотелия, липидного спектра крови и состояния окислительного гомеостаза. Для коррекции выявленных нарушений назначали комплекс препаратов: «Кратал для детей», «Квертин» и «Смарт омега для детей» в возрастных дозах. Курс лечения составил два месяца. Оценка эффективности проводилась до и в конце лечения.

Результаты и выводы. У детей с «нормально высоким» АД выявлены нарушения вегетативного гомеостаза в виде исходной ваготонии (80,6% детей) и вегетативной реактивности в виде гиперсимпатикотонии (46,5%) и симпатикотонии (38,9%). При суточном мониторинге АД обнаружено его повышение до «нормально высоких» цифр, наблюдалась повышенная вариабельность АД. У детей выявлены разные типы эндотелиальной дисфункции с преобладанием парадоксального типа (42,6% детей), при котором определялось повышение уровня эндотелина-1 в крови, оказывающего ангиоспазматическое действие. Отмечалось нарушение в системе перекисного окисления липидов в сторону ее активации, выявлены нарушения липидного обмена в виде различных дислипидемий у 87,5% детей. Использование комплекса препаратов позволило значительно снизить клинические проявления, нормализовать АД (88,5% детей), вегетативный гомеостаз (77,0%), эндотелиальную функцию (74,1%), липидный обмен (85,4%). Все препараты хорошо переносятся, не имеют токсического влияния и не вызывают аллергической реакции, являются достаточно эффективными и безопасными в лечении детей с проявлениями синдрома вегетативной дисфункции и показателями «нормально высокого» артериального давления.

Ключевые слова: дети, «нормально высокое» артериальное давление, эндотелиальная функция, липидный обмен.

Вступ

Дисбаланс відділів вегетативної нервової системи (ВНС), а також інші її зміни, як функціонального, так і морфологічного характеру, можуть бути фактором ризику ціло-го ряду захворювань, насамперед артеріальної гіпертензії. За даними різних авторів [13,14,21,23], діагноз первинної артеріальної гіпертензії мають 1–18% дитячого населення. Вважалося, що дана патологія частіше зустрічається у підлітковому віці, але на сьогоднішній день прояви вегетативної дисфункції (зустрічаються у 12–82% дітей) з підвищенням артеріального тиску (АТ) спостерігаються і у дітей молодшого шкільного віку [2,3,12,16]. Своєчасна діагностика та корекція факторів ризику розвитку артеріальної гіпертензії у дітей (порушення ВНС, ліпідного обміну, ендотеліальної функції та ін.) є запорукою збереження здоров'я та профілактики важких захворювань у подальшому [22,24].

Метою дослідження було вивчення показників АТ у дітей молодшого шкільного віку з проявами вегетативної дисфункції (за даними добового моніторингу) та порушенням ліпідного обміну й ендотеліальної функції.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 128 дітей віком від 6 до 10 років із синдромом вегетативної дисфункції (СВД), яким було проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження. Діагноз СВД визначали відповідно до класифікації В.Г. Майданника та співавт. (1999, 2000 рр.). Оцінку вегетативного гомеостазу проводили за допомогою системи експрес-аналізу ритму серця «Кардіо-Спектр» (АОЗТ «Солвейг»). Усім дітям проводилось вивчення добових показників АТ за допомогою апарату ВАТ 41 з програмним забезпеченням «Аріадна» з обчисленням основних параметрів: середніх значень АТ за день, ніч, добу, включаючи середні показники систолічного, діастолічного

і середнього АТ (САТ, ДАТ і сер.АТ відповідно) за той самий період часу. Також проводився розрахунок індексу часу (ІЧ) і коефіцієнта варіабельності АТ та оцінка добового індексу (ДІ) для визначення добового профілю АТ.

На основі проведеної оцінки добового АТ була відібрана група дітей (19,5% від усіх обстежених), у яких цифри середнього САТ і ДАТ знаходились на верхній межі норми (90–95 перцентиль, так званий «нормальний високий тиск») та у подальшому їм було проведено більш поглиблене дослідження: оцінка функції ендотелію, ліпідного спектра крові та стану окислювального гомеостазу.

Оцінка функції ендотелію проводилась за допомогою проби «реактивної гіперемії» з оцінкою ендотеліозалежної вазодилатації до та після проведення оклюзивної проби на ультразвуковому апараті Siemens Acuson X300 з вимірюванням внутрішньопросвітнього діаметра плечової артерії. Відповідно до загальноприйнятих стандартів нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра від 10 до 20%. На сьогодні вимірювання потокозалежної дилатації плечової артерії є «золотим стандартом» вивчення ендотеліальної функції судин. Додатково оцінювали швидкісні показники кровотоку у плечовій артерії. Стан вазоконстрикторних факторів вивчали методом імуноферментного аналізу з визначенням концентрації ендотеліну 1 у сироватці крові. Вазодилатаційну функцію судин вивчали імуноферментним методом з визначенням загальної кількості оксиду азоту. Вивчення даних факторів проводили з використанням аналізатор-фотометра імуноферментного iEMS Labsystems.

Дослідження показників ліпідного обміну проводилось на біохімічному аналізаторі StarDustFC та включало визначення у сироватці крові: концентрації загального холестерину; тригліцеридів (ТГ); ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ); ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ); ліпопротеїнів висо-

кої щільності (ЛПВЩ); коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова.

Оцінка стану окислювального гомеостазу проводилась на спектрофотометрі ЮНИКО 1201 за активністю неферментативного вільнорадикального окислення за допомогою визначення концентрації у сироватці крові малонового діальдегіду (МДА); стану антиоксидантного захисту (АОЗ) — за активністю ферментного спектра супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) та загальної пероксидазної активності (ЗПА); клітинний метаболізм — за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), гліцерофосфатдегідрогенази (ГФДГ) [20].

Індекс використання кисню на вільнорадикальне окислення (О₂ВРО) визначали за формулою:

$$O_2BPO = (COД \times K \times \frac{\Gamma}{5,93}) + (MДА \times \Gamma \times 2), \text{ ммоль/л } O_2 \text{ крові,}$$

де СОД — активність ферментного спектра супероксиддисмутази;

К — оптична «щільність» контрольного розчину для визначення активності СОД;

Г — показник гематокриту;

5,93 — питома активність СОД в О₂, ммоль/од. активності;

2 — молярний еквівалент МДА за киснем.

Також визначався функціональний показник вільнорадикального окислення (ФП ВРО) за методикою Ю.В. Абакумової, Н.А. Ардаматського за формулою [1,4]:

$$ФП \text{ ВРО} = СОД/МДА, \text{ у.о.,}$$

де СОД — активність ферментного спектра супероксиддисмутази;

МДА — концентрація малонового діальдегіду у крові.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Для корекції виявлених порушень діти з СВД та «нормально високим АТ» отримували комплекс препаратів: а) «Кратал для дітей», розроблений ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» по 1 таблетці тричі на добу за 20 хвилин до прийому їжі; б) «Квертин» по 40 мг двічі на день за 30 хвилин до прийому їжі; в) «Смарт омега для дітей» у вікових дозах: дітям від 6 до 7 років — по 1 таблетці, від 7 до 9 років — по 2 таблетки 1 раз на добу після прийому їжі. Курс

лікування становив два місяці. Оцінка ефективності проводилась до та наприкінці лікування.

Вибір комплексу препаратів пов'язаний з їх фармакологічними властивостями. Одна таблетка «Краталу для дітей» містить 21,5 мг густого екстракту плодів глоду, 43,5 мг густого екстракту кропиви собачої та 433,5 мг таурину. У ході експериментальних і клінічних досліджень встановлено помірну кардіотонічну дію, антиангінальний, антиагрегантний, седативний ефект препарату. Саме цей комплекс біологічно активних речовин у складі препарату призводить до синергізму терапевтичної дії окремих його компонентів, що обумовлює широкі можливості для використання препарату «Кратал для дітей» і дозволяє віднести його до групи цитопротекторів, які активно впливають на порушені процеси обміну речовин в організмі [8,19].

Іншим патогенетичним напрямком лікування СВД та його ускладнень є корекція наслідків шкідливої дії оксидативного стресу. Механізми кардіопротекторної дії різноманітні: стимуляція енергоутворення, антиоксидантна, протирадикальна активність, тощо. Значну антиоксидантну активність мають вітаміни групи біофлавоноїдів, які широко розповсюджені у рослинному світі. Флавоноїди нетоксичні, є синергістами аскорбінової кислоти, що сприяє їх біологічній активності. Найбільш активний антиоксидант серед них — пентаоксифлавонол кверцетин, який широко застосовується у медичній практиці. Кверцетин — аглікон рутину, який отримують із софори японської. Крім Р-вітамінних властивостей, кверцетин захищає мембрани, капіляри та тканини від деструкції. Антиоксидантна дія кверцетину полягає у здатності нейтралізувати радикали ОН[•] та О₂^{•-}, які утворюються внаслідок перекісного окислення біошару ліпідів клітинних мембран. Крім того, кверцетин здатний активувати ензими системи власного антиоксидантного захисту організму [7,15,25].

Блокуючи активовану ліпополісахаридами продукцію ендотелієм адгезивних молекул, кверцетин попереджує ретракцію ендотелію та набряк інтими, що не дозволяє розширюватись міжендотеліальним щілинам. Тобто відбувається інгібування локальних судинних механізмів атерогенезу, що дозволяє використовувати препарат як профілактичний засіб. Вазодилатаційні властивості кверцетину обумовлені не лише прямою дією на утворення NO ендоте-

ліоцитами, але й інактивацією аденозиндезамінази, що попереджує вазоконстрикцію. Велике значення також має антиоксидантна активність кверцетину відносно синглетного кисню та захисту від окислення аскорбінової кислоти [7,15,25].

У склад препарату «Смарт омега для дітей» входять риб'ячий жир — 285 мг, який містить омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) — ейкозапентаєнову (18%, 51,3 мг) і докозагексаєнову (12,0%, 34,2 мг), вітамін А — 500 МЕ, вітамін С — 3,8 мг, вітамін D3 — 120 МЕ. Основні функції омега-3 ПНЖК при дисліпідемії: зниження синтезу тригліцеридів та їх транспортного білка аполіпопротеїну В за рахунок посилення екскреції загального холестерину і ЛПДНЩ у печінці; синтез фосфоліпідів мембран клітин, які мають мембраностабілізуючу дію; дія на ендотелій судин, яка проявляється у зниженні жорсткості судинної стінки; антиаритмогенна дія, обумовлена впливом на мембранні насоси, коли внаслідок нормалізації транспорту іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} відбувається стабілізація електричного потенціалу мембрани кардіоцитів, що призводить до зменшення чутливості клітин до аритмогенних факторів [6,9].

Результати дослідження та їх обговорення

За даними добового моніторингу при оцінці середніх показників АТ серед обстежених дітей у 4,4% вже виявлені високі цифри САТ і ДАТ. У 13,0% дітей виявлено ізольоване підвищення САТ при нормальних середніх значеннях ДАТ, тобто вище 95 перцентиля. Дітям з даними показниками АТ необхідно проводити більш поглиблене дослідження для з'ясування причин даного стану.

Метою даного дослідження було обстеження 19,5% дітей, у яких цифри САТ і ДАТ знаходились на верхній межі норми, тобто у межах 90–95 перцентиля (так званий «нормальний високий тиск»).

Усі діти мали симптоми, притаманні клініці СВД. Після проведеного комплексного лікування було встановлено стійку позитивну динаміку (табл. 1): зменшились прояви нейроваскулярного синдрому (головний біль, запаморочення), значно знизилась прояви кардіального синдрому (відчуття серцебиття, кардіалгії), регресували прояви дезадаптації (нормалізувався сон, зникли метеочутливість, дратівливість, емоційна лабільність, втомлюваність) та абдомінального синдрому (болі у животі, метеоризм).

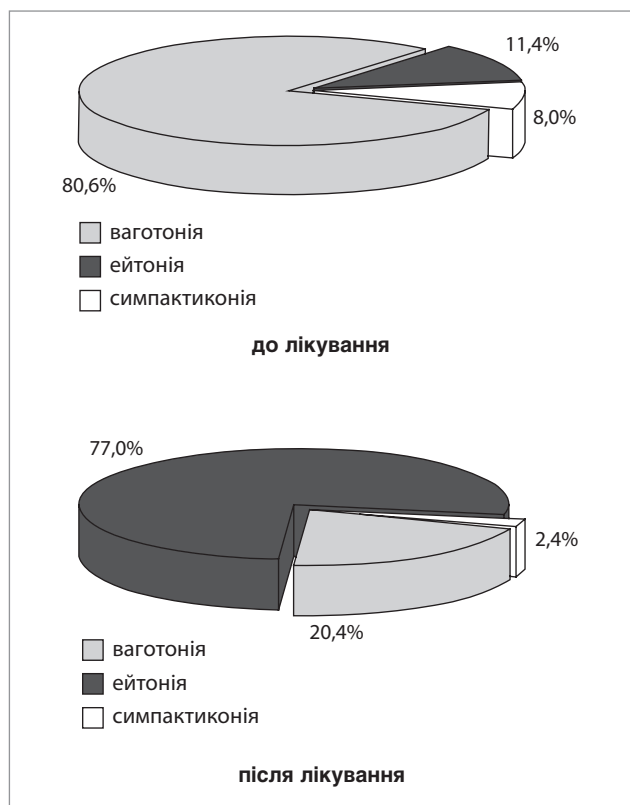


Рис. 1. Показники вихідного вегетативного тону до і після лікування, %

При аналізі показників вегетативного гомеостазу встановлено, що у 80,6% дітей переважала вихідна ваготонія, у 11,4% дітей — ейтонія та у 8,0% дітей — симпатикотонія (рис. 1). При цьому показники вегетативної реактивності були іншими: у 46,5% дітей виявлена гіперсимпатикотонічна та у 38,9% дітей асимпатикотонічна вегетативна реактивність (рис. 2). Така різноспрямованість вегетативного гомеостазу звичайно потребує використання комплексних препаратів для більш ефективного лікування. Саме з цією метою застосовувався препарат

Таблиця 1
Динаміка клінічних симптомів у дітей із синдромом вегетативної дисфункції у процесі лікування, %

Скарги	До лікування	Після лікування
Головний біль	85,7	18,3
Запаморочення	36,7	12,2
Порушення сну	57,1	24,5
Відчуття серцебиття	51,0	14,3
Зниження працездатності, підвищена втомлюваність	59,2	38,7
Дратівливість, емоційна лабільність	75,5	36,7
Метеочутливість	46,9	6,1
Непереносимість задушливих приміщень	65,3	22,4

«Кратал для дітей». При оцінці вегетативного гомеостазу після прийому препарату у 77,0% нормалізувався вихідний вегетативний тонус та у 65,6% дітей визначалась нормальна вегетативна реактивність, тобто у процесі лікування у дітей з СВД спостерігалась стійка нормалізація вегетативного гомеостазу (рис. 1, 2).

При проведенні аналізу спектральних показників серцевого ритму виявлені деякі особливості. Як видно з табл. 2, у дітей з вихідною ваготонією та проявами СВД відмічається підвищення показників ΔX , зниження АМо та індексу напруги (ІН), значне підвищення всіх складових спектра (сумарна потужність спектра (ТР), високочастотні складові спектра (HF), низькочастотні складові спектра (LF), значно нижчі складові спектра (VLF)). Інтегральний показник LF/HF знижений, тобто відмічається превалювання низькочастотних хвиль над високочастотними, що свідчить про дисбаланс ВНС з активізацією парасимпатичної ланки.

Деякі особливості виявлені у дітей з вихідною симпатикотонією – незначне превалювання потужності дуже низьких хвиль над потужністю високочастотних і низькочастотних хвиль (табл. 3). Відмічається значне підвищення ІН, а загальна потужність та потужність високочастотних хвиль дещо знижені.

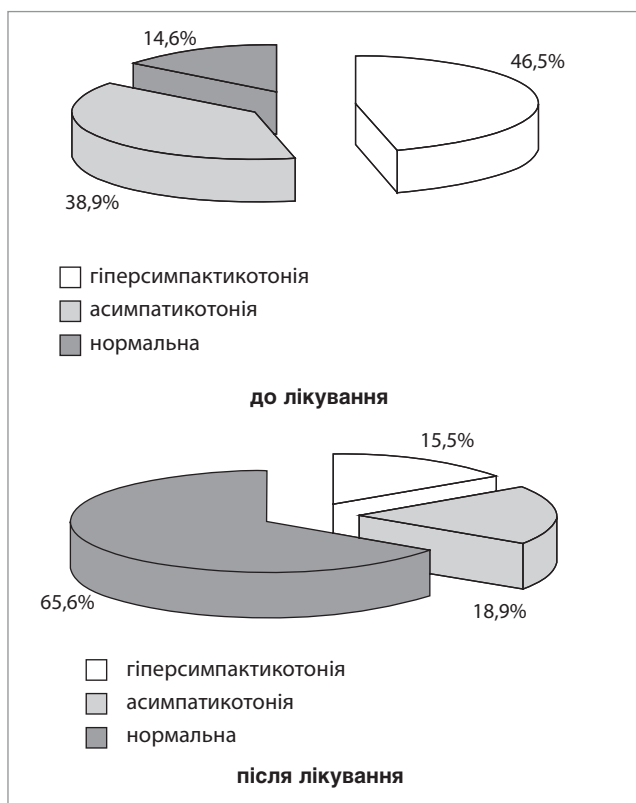


Рис. 2. Показники вегетативної реактивності до і після лікування, %

Таблиця 2

Динаміка показників варіабельності ритму серця у дітей з вихідною ваготонією у процесі лікування

Показник	Значення показника	
	До лікування	Після лікування
ΔX	(691,20±53,11)*	371,00±40,00
ІН, у.о.	(23,13±2,24)*	45,00±4,00
Мо, мс	679,67±32,41	681,00±40,00
АМо, %	(17,00±0,97)*	22,00±1,00
ТР, мс ²	(24642,33±4028,05)*	6470,00±1553,00
HF, мс ²	(14048,07±2480,42)*	3042,50±691,50
LF, мс ²	(6840,27±1267,16)*	2265,50±109,50
VLF, мс ²	(3654,03±525,82)*	1161,50±247,50
LF/HF	(0,51±0,04)*	1,05±0,55
BP	(0,86±0,39)*	1,74±0,52

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з показниками до і після лікування (p<0,05).

У дітей з вихідною ейтонією відмічається зниження ІН та підвищення АМо, достовірне зниження VLF та тенденція до підвищення потужності високочастотних хвиль (табл. 4). Після лікування у групі дітей з вихідною ваготонією достовірно підвищились показники АМо та ІН, а також показник вегетативної реактивності (табл. 2).

У дітей із симпатикотонією нормалізувалися не тільки АМо, ІН, ΔX , але і спектральні показники (VLF, LF/HF) (табл. 3). У групі з ейтонією виявлено нормалізацію потужності всіх хвиль варіабельності ритму серця та співвідношення LF/HF, що свідчить про рівновагу парасимпатичної та симпатичної ВНС та нормалізацію процесів регуляції (табл. 4).

За даними добового моніторингування АТ, дітям з СВД було притаманне підвищення варіабельності АТ в активний період доби, коли вони знаходяться у школі та відвідують позашкільні заняття, тобто знаходяться під впливом стресової ситуації. У нічний час варіа-

Таблиця 3

Динаміка показників варіабельності ритму серця у дітей з вихідною симпатикотонією у процесі лікування

Показник	Значення показника	
	До лікування	Після лікування
ΔX	155,50±15,50	172,60±19,27
ІН, у.о.	(410,50±113,50)*	268,80±66,29
Мо, мс	501,00±100,00	537,00±27,13
АМо, %	55,00±15,00	45,00±6,04
ТР, мс ²	(808,00±241,00)*	1077,60±130,26
HF, мс ²	(241,00±90,00)*	385,80±82,78
LF, мс ²	219,00±91,00	339,40±90,45
VLF, мс ²	347,50±19,50	351,80±80,88
LF/HF	(1,12±0,02)*	0,81±0,11
BP	1,06±0,35	0,97±0,23

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з показниками до та після лікування (p<0,05).

Таблиця 4

Динаміка показників варіабельності ритму серця у дітей з вихідною ейтонією у процесі лікування

Показник	Значення показника	
	До лікування	Після лікування
ΔХ	463,80±84,78	333,67±64,16
ІН, у.о.	(57,60±4,02)*	73,33±7,13
Мо, мс	502,40±121,59	601,00±69,28
АМо, %	(59,00±3,50)*	26,67±2,91
ТР, мс ²	5732,20±1074,72	6355,67±830,11
НФ, мс ²	3351,20±956,06	2945,67±789,14
LF, мс ²	1705,00±337,98	2351,00±509,26
VLF, мс ²	(676,20±156,98)*	1059,33±132,29
LF/HF	0,67±0,03	0,75±0,04
BP	2,06±0,25	1,44±0,23

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з показниками до та після лікування (p<0,05).

бельність показників систолічного, діастолічного та середнього АТ нормалізувались. При цьому у більшості дітей (75,0%) була підвищена варіабельність ДАТ, у 60,0% дітей – підвищена варіабельність сер.АТ та у 50,0% дітей – САТ. Також у денний час характерним є підвищення навантаження (ІЧ) САТ у 25,0% дітей та ДАТ у 10,0% дітей, що свідчить про ризик ураження органів-мішеней. Складові препарату «Кратал для дітей» під час лікування чинять нормалізуючу дію на АТ, що призводить до збільшення до 60 дня лікування кількості дітей з нормальним циркадним типом АТ (88,5%). Відмічалось стійке зниження варіабельності ДАТ і САТ у 74,3% дітей.

У попередніх дослідженнях [10] за даними ультразвукового триплексного дослідження було виділено чотири типи післяоклюзивної реакції плечової артерії у дітей. Відповідно до загальноприйнятих стандартів, нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра від 10 до 20% (нормоергічний тип). Збільшення діаметра на 20–40% відповідає гіперергічному типу; відсутність реакції або збільшення діаметра до 10% притаманне гіпоергічному типу; зменшення діаметра відповідає парадоксальному типу.

Таблиця 5

Типи післяоклюзивної реакції плечової артерії у дітей із синдромом вегетативної дисфункції

Тип реакції	Кількість дітей, %
Нормоергічний	0
Гіперергічний	25,1
Гіпоергічний	32,2
Парадоксальна	42,7

У обстежених дітей з СВД нормоергічний тип післяоклюзивної реакції не відмічався, у більшості виявлена парадоксальна ендотелій-залежна вазодилатація (42,7% дітей), гіпоергічна у 32,2% дітей, гіперергічна – у 25,1% дітей (табл. 5).

На підставі виявлених змін у обстежених дітей проведено поглиблене дослідження функції ендотелію (визначення концентрації ендотеліну-1 та оксиду азоту).

Враховуючи, що у літературі відсутні нормативні показники ендотеліну-1 та оксиду азоту у крові для дітей шкільного віку, за норму були взяті значення показників при нормоергічному типі ендотелійзалежної вазодилатації у здорових дітей [11]. Тобто нормою можна вважати концентрацію ендотеліну-1 (1,54±0,08) фмоль/мкл та оксиду азоту (16,27±1,72) мкмоль/л при нормоергічному типі (10,0–20,0%) ендотелійзалежної вазодилатації. У дітей із СВД значно підвищена концентрація ендотеліну-1 (4,47±1,30) фмоль/мк за парадоксального типу післяоклюзивної реакції плечової артерії, що свідчить про виразний судинний спазм, та підвищена концентрація оксиду азоту (25,97±3,90) мкмоль/л за гіперергічного типу, що свідчить про виразну дилатацію судин.

Наявність гіперергічного реагування післяоклюзивної реакції можна вважати компенсаторною відповіддю на навантаження. Але з часом, внаслідок виснаження механізмів компенсації, можуть розвинути більш несприятливі типи реагування – гіпоергічний та парадоксальний. Усі варіанти ендотеліальної реактивності на шляху від норми до патології можна розглядати як ступені біохімічної дезадаптації від здоров'я до хвороби. Лабораторні показники при цьому несуть інформацію про ступінь та глибину патологічного процесу і можуть бути використані для клінічної характеристики та оцінки важкості.

Таблиця 6

Типи післяоклюзивної реакції плечової артерії у дітей із синдромом вегетативної дисфункції до та після лікування, %

Тип післяоклюзивної реакції	До лікування	Після лікування
Нормоергічний	0	74,1
Гіперергічний	25,1	10,5
Гіпоергічний	32,2	11,2
Парадоксальна	42,7	4,19

Таблиця 7

Динаміка показників ендотеліну-1 та оксиду азоту у дітей шкільного віку до та після корекції ендотеліальної дисфункції

Показник	Тип ендотеліалізалежної вазодилатації					
	гіперергічний		гіпоергічний		парадоксальний	
	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції
Ендотелін 1, фмоль/мкл	1,80±0,28	1,65±0,27	1,02±0,22	(1,55±0,27)*	(4,77±2,52)*	(1,68±0,55)*
Оксид азоту, мкмоль/л	25,97±3,90	(18,05±1,86)*	17,65±2,10	17,05±1,86	(14,45±0,65)*	(17,05±1,86)*

Примітка: * – різниця достовірна між значеннями до і після корекції (p<0,05).

Простежуючи тенденцію змін стану ендотеліальної функції у дітей з СВД, можна виділити групу дітей з донозологічним станом здоров'я, тобто станом, за якого відсутні клінічні прояви захворювання, але мають місце зміни вже на рівні ендотелію. Ця група дітей становить групу ризику за розвитком захворювань серцево-судинної системи (ССС) та потребує своєчасної профілактичної корекції.

Після курсу лікування серед дітей з СВД з'явилась група з нормоергічним типом післяоклюзивної реакції (74,1%) та зменшилась кількість дітей з гіпоергічною (11,2% дітей), парадоксальною (4,2% дітей) та гіперергічною реакцією (10,5% дітей), тобто відмічається нормалізація функції ендотелію (табл. 6).

Як видно з табл. 7, відмічається достовірна нормалізація показників ендотеліну-1 та оксиду азоту після проведення корекції. Оптимальний термін фармакокорекції даних станів має бути не менше двох місяців, але для більш стійкого терапевтичного ефекту діти з гіпоергічним та парадоксальним типами ендотеліальної дисфункції потребують повторних курсів лікування.

Таким чином, у процесі корекції ендотеліальної дисфункції у дітей з гіперергічним, гіпоергічним та парадоксальним типами ендотеліалізалежної вазодилатації спостерігаються позитивні зміни показників вже на першому

місяці від початку лікування та більш стабільна динаміка зберігається наприкінці другого місяця.

Процеси оксидантно-прооксидантного балансу у дітей шкільного віку патогенетично пов'язані із системою вазоконстрикторних/вазодилатаційних механізмів. Усі типи ендотеліальної реактивності супроводжуються активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які є продуцентами токсичних для організму вільних радикалів (табл. 8).

Концентрація МДА, одного з кінцевих продуктів ПОЛ, поступово підвищується, а процеси антиоксидантного захисту та енергетичних мітохондріальних процесів тканинного дихання так само поступово пригнічуються, про що свідчить зниження активності парних мітохондріальних ферментів – СДГ і ГФДГ, а також дестабілізація рівня ЛДГ.

Неадекватність адаптаційних процесів проявляється превалюванням гліколізу над аеробним типом клітинного дихання, що веде до гіпоксії на клітинному рівні. Це підтверджується спрямованістю змін активності СОД і КАТ паралельно накопиченню МДА. Підвищення, внаслідок дезадаптації МДА – провідного маркера ПОЛ – викликає відповідне підвищення маркерів системи антиоксидантного захисту – КАТ і СОД. Доти, доки система ПОЛ/АОЗ знаходиться у рівноважному стані, клітинні

Таблиця 8

Показники ефективності проведеного комплексу за системою ПОЛ/АОЗ у дітей молодшого шкільного віку з різними типами післяоклюзивної реакції плечової артерії

Показник	Тип післяоклюзивної реакції плечової артерії							
	Нормоергічний		Гіперергічний		Гіпоергічний		Парадоксальний	
	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції
СОД, у.о.	1,99±0,04	1,98±0,02	1,66±0,17	1,80±0,07	1,43±0,03	(1,85±0,02)*	1,40±0,03	(1,99±0,03)*
КАТ, мк ат/л	74,65±2,32	75,41±1,97	57,14±0,44	59,67±2,32	64,37±2,38	83,06±1,15*	68,56±0,91	91,96±0,80*
МДА, мкмоль/л	1,07±0,01	1,05±0,01	1,80±0,03	1,06±0,03	2,00±0,02	(1,16±0,02)*	2,13±0,02	(0,95±0,02)*
SH-групи загальні, ммоль/л	15,22±0,18	15,94±0,15	12,14±0,55	13,33±0,24	12,90±0,29	13,63±0,21	12,58±0,17	14,53±0,14*
SH-групи небілкові, ммоль/л	2,45±0,02	2,37±0,01	1,77±0,17	2,00±0,14	2,00±0,05	2,23±0,04	2,03±0,03	2,37±0,03
SH-групи білкові, ммоль/л	12,77±0,21	12,09±0,11	10,37±0,64	11,30±0,29	10,90±0,28	11,41±0,19	10,55±0,15	12,16±0,13*

Примітка: * – різниця достовірна між групами до та після лікування (p<0,05).

Таблиця 9

Активність вільнорадикального окислення у дітей шкільного віку з проявами синдрому вегетативної дисфункції у процесі корекції

Показник ВРО	Значення показника	
	до лікування	після лікування
ФП ВРО, у.о.	71,50±4,02	84,46±8,34
O ₂ ВРО, ммоль O ₂ /л	133,13±4,95	115,11±6,28

елементи, зокрема ендотеліоцити, можуть функціонувати нормально, хоча і з певним напруженням. Вихід параметрів цієї системи за певні межі завжди буде викликати патологічний процес. Найбільш небезпечним у цьому плані є парадоксальний тип ендотеліальної реактивності, за якого спостерігається накопичення МДА, яке неспроможне ліквідувати активацію елементів АОЗ (СОД, КАТ та ін.). Значну інформативність мають функціональні показники ВРО: ФП ВРО та O₂ ВРО, які характеризують вплив основного ферментного антиоксидантного фактору на патогенну дію вільних радикалів, у тому числі й не інактивованих СОД.

Деструкція мембранних ліпідів за рахунок посилення процесів ПОЛ також впливає на функції мембран ендотеліоцитів шляхом окислення SH-груп білків, що підтверджується зниженням загальних, небілкових та білкових SH-груп у крові обстежених нами дітей. При цьому характер та тенденція їх зниження відповідно до груп ендотеліальної реактивності чітко відповідають прогресивності порушень про/антиоксидантного захисту.

У табл. 9 наведена динаміка цього показника залежно від часу фармакологічної корекції. Величина ФП ВРО у дітей з СВД становить 71,50 у.о., що свідчить про розвиток дезадаптаційного синдрому на шляху від норми до патології. Поява значної кількості вільних радикалів у тканинах є критичним фактором у забезпеченості цілісності SH-груп білків. При окисленні вони утворюють міжмолекулярні або внутрішньомолекулярні зв'язки, що змінюють структуру і функцію білків, які відіграють значну роль у захисті каталітичних центрів ензимів.

Протилежна тенденція притаманна індексу використання кисню на вільнорадикальне окислення (O₂ ВРО) – у дітей з СВД він має найвище значення (133,13±4,95). У процесі фармакокорекції, особливо з часом, ці показники приходять у більш збалансований стан,

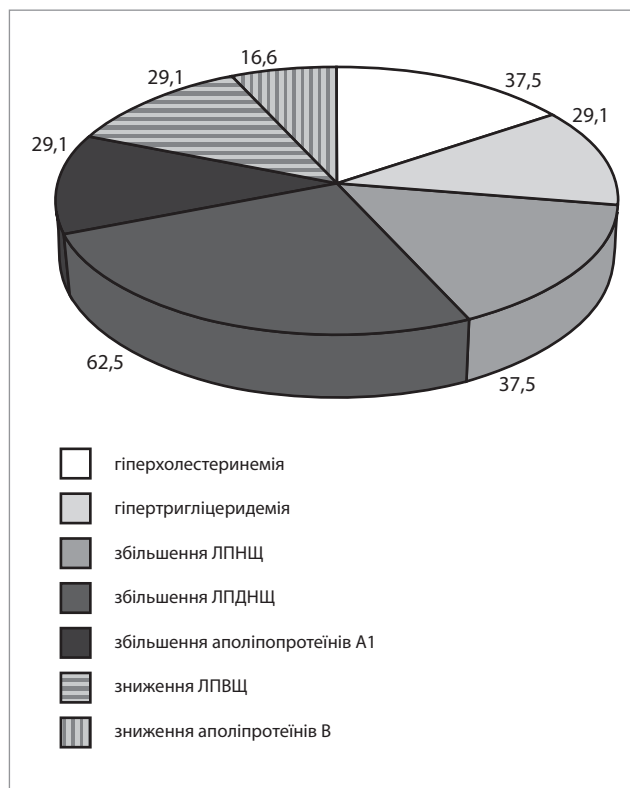


Рис. 3. Порушення ліпідного спектра крові у дітей із синдромом вегетативної дисфункції, %

що свідчить про ефективність застосованих препаратів та поліпшення процесів адаптації.

Однією з важливих ланок атерогенезу є порушення ліпідного обміну. У дітей з СВД виявлені різні види дисліпідемій (рис. 3). При детальному вивченні ліпідного спектра крові виявлені різні дисліпідемії у 87,5% дітей. Привертає увагу високий рівень ЛПДНЩ у 62,5% дітей з СВД, що є найбільш небезпечним для організму. Одночасно відмічається гіперхолестеринемія та ЛПНЩ у однакової кількості дітей (37,5%), гіпертригліцеридемія та підвищення рівня аполіпопротеїну А 1 у 29,16% дітей. При цьому у 29,16% дітей відмічається зниження рівня ЛПВЩ та аполіпопротеїну В у 16,6% дітей.

Таблиця 10

Динаміка показників ліпідного обміну при комплексному лікуванні

Показник	До лікування	Через 2 місяці від початку лікування
Загальні ліпіди, г/л	3,93±0,11	(3,65±0,08)*
Загальний холестерин, ммоль/л	4,40±0,15	(3,92±0,11)*
Тригліцериди, ммоль/л	0,74±0,04	(0,62±0,03)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,14±0,05	1,22±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,80±0,17	(2,6±0,12)*
КА, у.о.	3,59±0,23	(2,5±0,18)*

Примітка: * – різниця достовірна між групами до і після лікування (p<0,05).

У 66,6% дітей відмічаються різні види дисліпідемій. Основним показанням для призначення ПНЖК є саме порушення ліпідного обміну. Усім дітям з СВД проводили оцінку стану порушення ліпідного обміну до та після комплексного лікування через два місяці. Аналіз отриманих результатів продемонстрував позитивну динаміку (табл.10).

Висновки

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що комплекс з препаратів «Кратал для дітей», «Смарт омега для дітей» та «Квертин» у поєднанні з раціональним харчуванням добре переноситься, не має токсичного впливу і не викликає алергічних реакцій,

є ефективним та безпечним у лікуванні різних варіантів СВД у дітей молодшого шкільного віку з «нормально високими» показниками АТ. Двомісячний курс комплексної терапії дозволив значно знизити або нівелювати клінічні прояви, покращити вегетативний гомеостаз і показники функціонального стану ССС — показники АТ, ліпідного обміну та функції ендотелію. Враховуючи дані літератури, а також власний досвід [5,17,19], запропонований комплекс («Кратал для дітей», «Смарт омега для дітей» та «Квертин») можна застосовувати протягом 2–3 місяців залежно від клінічної картини та важкості захворювання і проводити, за необхідності, 2–3 курси лікування протягом року.

ЛІТЕРАТУРА

- Абакумова ЮВ. (1996). Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение. *Врачевание и его методология*. 2: 33.
- Амамчян АЭ. (2016). Гемодинамические варианты регуляции кровотока и особенности сосудистых реакций у подростков с нейроциркуляторной дистонией. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 1: 48–51.
- Амосова ЕН. (2002). Нейроциркуляторная дистония. *Клиническая кардиология*. Т. 2. Киев: Здоровье: 755–787.
- Ардамацкий НА, Абакумова ЮВ, Корсунова ЕН. (1994). Методика определения физиологического и патологического перекисного окисления. *Екоген*. 4(11):9–11.
- Бабушкина АВ. (2010). Комбинированный препарат Кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Український медичний часопис*. 4 (78): 60–66.
- Говорин АВ, Филев АП. (2012). Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 8 (1): 95–102.
- Горбенко НИ, Иванова ОВ, Борилов АЮ. (2016). Оксидативный стресс как патофизиологический механизм в развитии диабетических макроангиопатий и перспективы его коррекции с помощью флавоноидов. *Проблемы эндокринной патологии*. 3: 91–99.
- Горчакова НА. (2001). Кратал — новый препарат отечественного производства с кардиопротекторным действием. *Еженедельник Аптека*. 293
- Карпов ЮА. (2014). ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2: 43–45.
- Квашнина ЛВ, Игнатова ТБ. (2015). Профилактика нарушений эндотелиальной дисфункции у детей в период перехода от здоровья до синдрому вегетативной дисфункции *Современная педиатрия*. 5 (77): 16–24.
- Квашнина ЛВ, Игнатова ТБ. (2016). Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними біохімічного методу дослідження. *Перинатологія і педиатрія*. 4 (68): 86–88.
- Коровина НА и др. (2007). Вегетативная дистония у детей. *Москва: ИД Медпрактика-М*: 68.
- Ледяев МЯ, Сафанеева ТА. (2007). Артериальная гипертензия у детей и подростков. *Вестник ВолГМУ*. 23: 3–9.
- Майданник ВГ, Коренев ММ, Хайтович МВ, Богмат ЛФ. (2006). Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 6: 3–10.
- Максютина НП, Мойбенко АА, Мохорт НА и др. (2012). Биофлавоноиды как органопротекторы. *Кверцетин. Корвитин. Квертин*. Київ: Наукова думка: 274.
- Медведовська НВ. (2010). Сучасний стан здоров'я підлітків України. *Современная педиатрия*. 6: 14–16.
- Митченко ЕИ, Романов ВЮ. (2005). Оптимизация антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом с использованием препарата Кратал. *Мистецтво лікування: журнал сучасного лікаря*. 6: 66–69.
- Родіонов ВВ, Игнатова ТБ. (2015). Біохімічні предиктори як фактори ризику ендотеліальної дисфункції та їх корекція у дітей молодшого шкільного віку з вегетативною дисфункцією. *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 23–24 січня 2015 року*: 91–95.
- Чекман ИС, Гущина ЛН, Гущин НВ, Коренкова СГ. (2002). Клиническая эффективность препарата Кратал при амбулаторном лечении больных с нейроциркуляторной дистонией. *Український медичний часопис*. 4:127–130.

Сведения об авторах:

Квашнина Людмила Викторовна — д.мед.н., проф., руководитель отделения медицинских проблем здорового ребенка и преемственных состояний ГУ «ИПАГ имени акад. Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Игнатова Татьяна Борисовна — к.мед.н., с.н.с. детского консультативно-диагностического центра ГУ «ИПАГ имени акад. Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Майдан Ирина Сергеевна — мл.н.с. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
 Статья поступила в редакцию 07.11.2018 г.; принята в печать 24.01.2019 г.