## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

## СИНОВЕРСЬКА ОЛЬГА БОГДАНІВНА

УДК 616.1+616-007.43+616-053.2/.5+616.126.42

**МІКРОАНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ: ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ТАКТИКА**

**14.01.10 – педіатрія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі дитячих хвороб з курсом дитячих інфекційних хвороб Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий консультант:** | доктор медичних наук, професор  **ВОЛОСЯНКО АНДРІЙ БОГДАНОВИЧ,**  Івано-Франківський державний медичний університет  МОЗ України, завідувач кафедри дитячих хвороб з курсом дитячих інфекційних хвороб |
| **Офіційні опоненти:** | доктор медичних наук, професор  **ОМЕЛЬЧЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА,**  ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН  України” (м. Київ), завідувач відділення захворювань сполучної тканини у дітей, заступник директора з наукової роботи |
|  | доктор медичних наук, професор  **БУРЛАЙ ВАЛЕНТИН ГРИГОРОВИЧ,**  Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця  МОЗ України (м. Київ), професор кафедри педіатрії №4 |
|  | доктор медичних наук, професор  **ЧУРИЛІНА АЛІНА ВАСИЛІВНА,**  Донецький національний медичний університет  ім. М. Горького МОЗ України (м. Донецьк),  завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб |

Захист дисертації відбудеться „ 21 ” жовтня 2008 року о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальностями „Педіатрія”, „Акушерство та гінекологія” при ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8).

Автореферат розісланий „ 12 ” вересня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Л.В. Квашніна

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Профілактика хвороб системи кровообігу є пріоритетним напрямком сучасної медицини в Україні (Г.В. Охромий, 2004). Саме тому актуальним є вивчення тих захворювань дитячого віку, які в майбутньому можуть призвести до розвитку ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії чи спричинити виникнення фатальних ускладнень (В.Г. Бурлай і співавт., 2000; В.В.Бережний і співавт., 2002; Л.І.Омельченко і співавт., 2004).

Дисплазія сполучної тканини серця є однією з важливих проблем сучасної педіатрії внаслідок значної розповсюдженості цього захворювання у дітей, ризику розвитку ряду серйозних ускладнень, недостатнього вирішення питань прогнозування перебігу, адекватної терапії та реабілітації (А.В. Чуриліна, 2000; R.G. Singh et al., 2000; C. Stefanadis et al., 2000). Поширеність мікроаномалій розвитку серця в дитячій популяції сягає до 18 %. Причому в 4-14% випадків серцеві мікроаномалії зустрічаються у практично здорових дітей, а доволі часто поєднуються з іншою соматичною патологією (И.В. Маев и соавт., 2000; Ю.М.Белозеров, 2004; P.D. Kumar, 2000).

За останнє десятиліття намітилась тенденція до впорядкування та раціоналізації уявлень про епідеміологію, номенклатуру, діагностику, особливості перебігу та прогнозу, а також принципи лікування осіб із мікроаномаліями розвитку серця (В.Н. Коваленко, 2000; А.В. Чуриліна, 2004; D. Mohty, 2002). Такий прогрес зумовлений цілим рядом факторів: встановленням ультраструктурних змін позаклітинного матриксу міокарда за даними післяопераційних та аутопсійних досліджень; обгрунтуванням ролі спадкових факторів в генезі серцевих мікроаномалій; уточненням стереометричних особливостей різних внутрішньосерцевих структур і створенням чітких критеріїв їх діагностики; проведенням репрезентативних досліджень поширеності пролапсу мітрального клапана, характеру його перебігу і розробки на цій основі раціональних профілактичних і лікувальних заходів. Вдалося пояснити й основні патогенетичні ланки розвитку дисплазії сполучної тканини серця. Зокрема, поряд з генетично детермінованими особливостями структури позаклітинного матриксу міокарда, порушеннями його метаболізму та мікроелементного складу вивчалась роль гемореологічних властивостей, вегетативного дисбалансу, дисфункції ренін-ангіотензинової системи в патогенезі серцево-судинних змін при мікроаномаліях розвитку серця (А.И. Мартынов и соавт, 2000; А.В. Чуриліна, 2003; В. Spoendlin, 2002).

Поряд з цим, провідні вітчизняні та зарубіжні вчені зазначають, що на сьогоднішній день існує низка невирішених питань, пов’язаних із проблемою дисплазії сполучної тканини серця у дітей (А.Н. Дядык и соавт., 2003; В.Г. Майданник і співавт., 2003; О.П. Волосовець і співавт., 2004; В.И. Маколкин и соавт., 2004; G.H. Gibbons et al., 2001). Потребують подальшого вивчення причини та патогенетичні механізми прогресування структурно-функціональних змін при МАРС, вимагають уточнення прогностичні критерії такого прогресування та розвитку дезадаптивних змін з боку серцево-судинної системи, відкритим залишається питання необхідності та доцільності лікування дітей із різними варіантами серцевих сполучнотканинних дисплазій (В.Г. Бардов і співавт., 1999; Л.М. Макаров, 2000; В.В. Фомин, 2000; Ю.В. Федоров і співавт., 2002; D.Corrado, 2004).

Безперечно, що поглиблене вивчення патогенетичних механізмів, які характеризують рівень адаптації дітей за наявності дисплазії сполучної тканини серця, та комплексна оцінка функціонального стану серцево-судинної системи мають вирішальне значення для обгрунтування об’єму лікувально-профілактичних заходів, котрі можуть бути використані з метою корекції порушень адаптації та запобігання розвитку ускладнень у дітей з різними клінічними формами серцевих мікроаномалій.

Актуальність наведених вище аспектів проблеми мікроаномалій розвитку серця, необхідність поглибленого вивчення патогенетичних механізмів їх розвитку та прогресування у дітей і розробки нових діагностичних та лікувальних підходів щодо таких хворих обгрунтовують наукову цінність і практичну значимість даного дослід­ження, насамперед для лікарів-педіатрів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України та є фрагментом НДР: “Стан серцево-судинної системи у дітей із соматичною патологією та особливості формування серцево-судинної дезадаптації: діагностика, корекція, профілактика” (№ держреєстрації 0102U007368).

**Мета дослідження –** підвищення ефективності надання медичної допомоги дітям із мікроаномаліями розвитку серця шляхом вивчення стану та визначення критеріїв адаптивних та компенсаторно-пристосувальних можливостей серцево-судинної системи у дітей із різними формами дисплазії сполучної тканини серця, створення концепції формування віддалених наслідків і розробки на цій основі диференційованих підходів до проведення лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

**Задачі дослідження:**

1. Проаналізувати особливості розвитку та перебігу клінічних і функціональних змін серцево-судинної системи у дітей з різними формами мікроаномалій розвитку серця.
2. Дослідити характер змін центральної, периферичної гемодинаміки та вегетативного статусу, особливості психоемоційної сфери та стан гіпофізарно-наднирникової системи у дітей в процесі становлення і прогресування різних варіантів серцевих мікроаномалій.
3. Вивчити показники систолічної, діастолічної функції серця, характер та динаміку трансмітрального кровоплину за даними ЕхоКГ, стрес-ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ при різних формах дисплазії сполучної тканини серця у дітей.
4. З’ясувати особливості стрес-адаптивних реакцій серцево-судинної системи у дітей з мікроаномаліями розвитку серця за даними навантажувальних тестів, варіабельності серцевого ритму, цілодобового моніторування артеріального тиску, велоергометрії та ЕхоКГ.
5. Оцінити особливості ліпідного обміну, процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у дітей в залежності від клінічної форми серцевої мікроаномалії.
6. Визначити роль ендотеліну-1, оксиду азоту як маркерів ендотеліальної дисфункції та васкулоендотеліального фактора росту як маркера судинного ремоделювання у формуванні та розвитку дезадаптивних змін серцево-судинної системи у дітей з мікроаномаліями розвитку серця.
7. За даними аутопсії охарактеризувати основні структурно-морфологічні зміни судинної стінки у дітей із дисплазією сполучної тканини серця.
8. Науково обгрунтувати та створити математичну модель індивідуального прогнозування перебігу, розвитку ускладнень та прогресування структурно- функціональних змін серцево-судинної системи у дітей з різними клінічними формами серцевих мікроаномалій.
9. Вивчити необхідність і можливість корекції порушень стану серцево-судинної системи у дітей з мікроаномаліями розвитку серця фармакологічними засобами метаболічної дії та обгрунтувати, розробити і впровадити диференційовані алгоритми лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів в залежності від вираженості дезадаптивних змін у таких пацієнтів.

*Об’єкт дослідження -* мікроаномалії розвитку серця у дітей.

*Предмет дослідження -* особливості клінічного перебігу, функціональні зміни серцево-судинної системи, стан вегетативного та гормонального гомеостазу, психоемоційний статус, метаболічні механізми дезадаптації, морфологічні зміни судин, лікувально- профілактичний коплекс.

*Методи дослідження:* клінічні, лабораторні, імуноферментні, інструментальні, психологічне та навантажувальне тестування, математично-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів***.* Встановлено, що кожен із варіантів дисплазії сполучної тканини серця характеризується вираженою варіабельністю як клінічних, так і функціональних змін з боку серцево-судинної та інших систем організму. Значно вираженіші дезадаптивні зміни визначено у дітей із ІІ-ІІІ ступенями пролапсу мітрального клапана та наявністю міксоматозної дегенерації мітрального клапана з проявами трансмітральної регургітації, із поперечно розміщеними аномальними хордами лівого шлуночка, із наявністю трансклапанної регургітації за умов пролапсу трикуспідального клапана чи ідіопатичної дилатації легеневої артерії, при поєднанні у пацієнтів пролапсу мітрального клапана із аневризмою міжшлуночкової перетинки. Наявність вказаних морфологічних варіантів мікро аномалій розвитку серця можна вважати найбільш несприятливими щодо перебігу та можливості розвитку ускладнень. Доведено прогресування основних структурно-функціональних змін кардіо-васкулярної системи у дітей із різними формами серцевих мікроаномалій в пубертатному віці.

Обґрунтовано та розроблено сучасний алгоритм оцінки функціональних резервів серцево-судинної системи та визначення діапазону адаптивних реакцій, доведено доцільність проведення диференційованого навантажувального тестування у дітей з мікроаномаліями розвитку серця.

Вперше на основі поглибленого аналізу стану вегетативного гомеостазу та психоемоційного статусу у дітей з різними варіантами серцевих мікроаномалій визначено два основні варіанти розвитку та прогресування клінічних проявів: психосоматичний та соматопсихічний. У більшості пацієнтів встановлено надмірну активацію симпатичної ланки вегетативної нервової системи, високий рівень особистісної та реактивної тривожності, несприятливий стан щодо самопочуття, активності та настрою, що ускладнюють перебіг захворювання та є проявами дезадаптаційного синдрому.

Доведена наявність у дітей з мікроаномаліями розвитку серця хронічного стресу, про що свідчить низький рівень кортизолу при тенденції до підвищення вмісту адренокортикотропного гормону. Найбільший дисбаланс показників концентрації в крові кортизолу та адренокортикотропного гормону встановлено у дітей із вираженими дезадаптивними змінами.

Вперше визначено роль вегетативних змін, дисбалансу стрес-індукуючих та стрес-лімітуючих факторів, проявів ендотеліальної дисфункції, що супроводжується зростанням рівня в крові ендотеліну-1, зниженням ендотеліальної фракції оксиду азоту та порушенням ендотелійзалежної релаксації судин на фоні зміни співвідношень в системі перекисне окислення ліпідів / антиоксидантний захист, та виражених процесів судинного ремоделювання в ґенезі розвитку та прогресування дезадаптивних змін, притаманних дітям із мікроаномаліями розвитку серця.

Доведено доцільність оцінки стану дітей із різними формами серцевих сполучнотканинних дисплазій за рівнем адаптивних змін серцево-судинної системи та визначено клініко-функціональні критерії серцевих мікроаномалій із нормальним рівнем адаптації та вираженими дезадаптивними змінами. Розроблено і математично обгрунтовано медико-соціальні прогностичні критерії та встановлено основні фактори ризику розвитку виражених дезадаптивних змін у дітей із мікроаномаліями розвитку серця, знання яких дозволить вчасно виділити серед них групу ризику щодо розвитку дезадаптації та застосувати відповідну лікувально-профілактичну тактику.

Вперше патогенетично обгрунтовано і доведено ефективність диференційованого підходу до профілактики та лікування дітей із мікроаномаліями розвитку серця в залежності від ступеня вираженості дезадаптивних змін. Розроблені нові схеми комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на підвищення ефективності лікування пацієнтів із різними формами серцевих мікроаномалій.

**Практичне значення** **одержаних результатів**. Для покращення діагностики мікроаномалій розвитку серця у дітей запропоновано комплекс обов’язкових обстежень, який включає аналіз варіабельності серцевого ритму, цілодобове моні торування артеріального тиску, визначення ефективності гемодинамічного забезпечення в спокої та за умов стрес-навантаження. Розроблений та апробований спосіб проведення комплексного стрес-тесту допомагає визначити ступінь дезадаптивних змін у дітей із дисплазією сполучної тканини серця.

Розроблено схему поглибленої вегетологічної діагностики у дітей з різними формами серцевих мікроаномалій із обґрунтуванням методів корекції нервових впливів на серце і судини у випадках виражених відхилень. Доведено доцільність впровадження в практичну медицину визначення судиннорухової та секреторної функції ендотелію для верифікації наявності та ступеня вираженості ендотеліальної дисфункції у дітей із мікроаномаліями розвитку серця.

Встановлені клінічні критерії та математично обґрунтовані маркери розвитку виражених дезадаптивних змін дають можливість індивідуально прогнозувати прогредієнтний перебіг мікроаномалій розвитку серця у дітей та ризик виникнення ускладнень.

Розроблений алгоритм диференційованої профілактичної та лікувальної тактики у дітей із дисплазією сполучної тканини серця в залежності від вираженості дезадаптивних змін серцево-судинної системи дозволяє на практиці чітко визначитися із об’ємом лікувальних заходів, доцільністю і необхідністю призначення медикаментозної терапії.

**Впровадження результатів дослідження.** Спосіб діагностики та лікування мікроаномалій розвитку серця у дітей апробовано та впроваджено в роботу лікувальних закладів Івано-Франківської, Тернопільської, Полтавської, Чернівецької та Дніпропетровської областей. Опубліковано інформаційний лист “Особливості медикаментозної корекції мікроаномалій розвитку серця у дітей”.

Наукові розробки за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі педіатричних кафедр Івано-Франківського ДМУ.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором розроблена ідея, здійснено патентний пошук і аналіз літератури, обґрунтовані мета і задачі, визначена програма наукових досліджень. Самостійно проведені відбір тематичних хворих, оцінка результатів клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Автором освоєно ряд інструментальних методів дослідження: методика визначення варіабельності серцевого ритму, цілодобове моніторування артеріального тиску, велоергометрія, стрес-тестування, ехокардіографія та стрес-ехокардіографія, сформовано комп’ютерну базу даних для розробки моделі математичного прогнозування. Дисертантом обґрунтовано призначення обраних для дослідження медикаментозних препаратів, розроблено алгоритм їх комплексного застосування і проведено контроль за процесом та ефективністю лікування. Автором виконані статистична обробка і науковий аналіз отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки і практичні рекомендації. Основні публікації за темою дисертації мають пріоритетний характер.

**Апробація роботи.** Головні положення і результати дослідження були висвітлені на науково-практичній кон­ференції з міжнародною учас­тю “Клінічна фарма­кологія метабо­лічних коректо­рів та взаємодія ліків в клінічній практиці” (м. Вінниця, 2002), науково-практи­чній кон­ференції “Сучасні пробле­ми кардіології та ревматології - від гіпотез до фактів” (м. Київ, 2001), конгресі педіатрів з міжнародною участю “Ребенок и обще­ство: проблемы здоровья, воспитания и образо­вания” (м. Київ, 2001), науково-практи­чній кон­ференції “Актуальні проблеми сучасної фармакотерапії в педіатрії” (м. Луганськ, 2002), ІХ конгре­сі СФУЛТ “Актуальні пита­ння теоретичної та практичної медицини” (м. Луганськ, 2002), VII міжнародному конгресі студен­тів і молодих вчених (м. Тернопіль, 2003), І, ІІІ та ІV Всеу­країнських нау­ково-практичних конференціях “Актуальні питання дитячої кардіоревматології” (м. Євпаторія, 2002, 2004, 2005), українській науково- практичній кон­ференції “Профілактика і лікування артеріальної гіперте­нзії в Україні в рамках реаліза­ції національної програми” (м. Київ, 2002), ІІІ Українсько- Шведському симпозіумі “Актуальні питання сучасної медичної допомоги населенню” (м. Чернівці, 2003), 5-ій науково-практичній конференції “Актуальні проб­леми фармакоте­ра­пії в педіатрії” (м. Дніпропетровськ, 2004), 11-му з’їзді педіатрів України (м. Київ, 2004), науково-практичній конференції “Артеріальна гіпертензія: вияв­лення, пошире­ність, диспансе­ризація, профі­лактика та лікування” (м. Івано-Франківськ, 2005), Всеукра­їнській нау­ково-практичній кон­ференції “Актуальні пита­ння медичної ре­абілітації ді­тей та підлітків” (м. Одеса, 2005), V міжнародній науково-практи­чній конференції студентів та мо­лодих вчених “Новітні підходи до лікування в сучасній меди­ци­ні” (м. Ужгород, 2007), IV Міжнародній науковій конфе­ренції студентів та молодих вче­них “Молодь та перс­пективи сучасної медичної на­уки” (м. Вінниця, 2007), ІV конгресі педіатрів Украї­ни “Сучасні пробле­ми клінічної пе­діатрії” (м. Київ, 2007), VIII Національному конгресі кардіо­логів України (м. Київ, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 44 друковані роботи (у авторефераті подано 23): 22 журнальні статті у фахових виданнях, що рекомендовані ВАК України, 1 стаття у збірнику наукових праць, 21 публікація у матеріалах конгресів і конференцій.

**Обсяг та структура дисертації**. Робота викладена на 380 сторінках тексту і включає вступ, огляд літератури, методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації. Роботу ілюстровано 39 таблицями та 21 рисунком, які займають 60 сторінок і додатком, що займає 21 сторінку**.** Перелік використаних джерел налічує 534 найменування та займає 53 сторінки.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** Для вирішення поставлених задач було проведено комплексне клінічне, лабораторне, інструментальне та психологічне обстеження 487 дітей із мікроаномаліями розвитку серця (МАРС) та 20 їх здорових однолітків, які склали групу контролю. Діагноз певного виду МАРС верифікували після детального клініко-інструментального обстеження та вивчення медичної документації.

Дослідження включало три етапи. Перший етап полягав у проведенні структурно-демографічного аналізу дисплазії сполучної тканини серця (ДСТС) у дітей Івано-Франківської області. На цьому етапі обстежено 487 дітей, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ДОДКЛ впродовж 2001-2007 р.р. Проведено розподіл дітей за віком, нозологічною формою МАРС, регіоном проживання, вивчення їх генеалогічного анамнезу та поєднаної патології. Згідно до періодики дитячого віку виділили три вікові групи: 5-7 р.р., 8-12 р.р. та 13-18 р.р.

Завдання другого етапу дослідження полягало у визначенні на основі клініко- функціонального обстеження дітей із ДСТС діагностичних критеріїв МАРС із нормальним рівнем адаптації та вираженими дезадаптивними змінами. На цьому етапі провели аналіз клінічних особливостей перебігу різних варіантів МАРС у 352 дітей, рандомізованих на І етапі дослідження (із дослідження було виключено 135 дітей, у яких МАРС поєднувалися із тяжкою соматичною патологією, гострими та хронічними інфекційними захворюваннями). У формуванні клінічних груп за варіантами МАРС користувалися класифікацією С.Ф. Гнусаєва (1996). Згідно до класифікації, за формою МАРС обстежені діти були розподілені наступним чином: пролапс мітрального клапана (ПМК) - 68 (у тому числі із ПМК І ст. - 42 дитини, ІІ ст. - 22 та ІІІ ст. - 4 пацієнти; з явищами трансмітральної регургітації (+ - ++) - 39 та без регургітації - 29 обстежених); міксоматозна дегенерація мітрального клапана (МДМК) - 51 (у тому числі із МДМК І ст. - 33 дитини, ІІ ст. - 17 та ІІІ ст. - 1 пацієнт; з явищами трансмітральної регургітації (+ - ++) - 38 та без регургітації - 13 обстежених); аномальні хорди лівого шлуночка (АХЛШ) - 78 (у тому числі поодинокі АХЛШ мали місце у 31, множинні - у 47 обстежених; діагонально розміщені АХЛШ - у 29, поперечно розміщені - у 21 і повздовжньо розміщені – у 28 дітей); пролапс трикуспідального клапана (ПТК) – 36 (у тому числі з явищами трансклапанної регургітації – 15 та без регургітації – 21 обстежений); ідіопатична дилатація легеневої артерії (ІДЛА) – 38 (у тому числі з явищами трансклапанної регургітації – 8 та без регургітації – 30 обстежених; з явищами початкової легеневої гіпертензії – 6 пацієнтів); незначна дилатація кореня аорти (ДКА) - 36; невелика аневризма синуса Вальсальви (AnaСВ) - 17; невелика аневризма міжшлуночкової перетинки (АМШП) у поєднанні із ПМК чи МДМК- 28 дітей. Об’єм досліджень на цьому етапі включав клінічний моніторинг, дослідження вегетативного та психоемоційного статусу, ЕКГ із застосуванням навантажувальних тестів, ЕхоКГ та стрес-ЕхоКГ, доплер-картування серця та магістральних судин, цілодобового моні торування артеріального тиску (ЦМАТ), вивчення судиннорухової функції ендотелію. За результатами другого етапу дослідження було розроблено клініко-функціональні критерії дезадаптації у дітей із МАРС, на основі яких виділено групу обстежених (124 дитини) із вираженими дезадаптивними змінами, що стали об’єктом дослідження наступного етапу.

Завданням третього етапу дослідження було вивчення метаболічного підґрунтя розвитку дезадаптації у дітей із МАРС та апробація нових лікувальних технологій. На третьому етапі обстежено 124 дитини із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС. Середній вік обстежених на цьому етапі склав (15,0 ± 0,12) років. За нозологічними формами ДСТС група включала 24 дитини із ПМК (у тому числі із ПМК І ст. - 3, ІІ ст. - 17 та ІІІ ст. - 4 дитини; усі пацієнти із явищами трансмітральної регургітації), 34- із МДМК (у тому числі із МДМК І ст. - 16, ІІ ст. - 17 та ІІІ ст. - 1 пацієнт; усі пацієнти із явищами трансмітральної регургітації), 23 - із АХЛШ (у тому числі 19 обстежених із множинними АХЛШ; 3 дитини із діагонально, 15 - із поперечно та 5 - із повздовжньо розміщеними АХЛШ), 7 - із ПТК (у тому числі 6 пацієнтів із явищами трансклапанної регургітації), 8 - із ІДЛА (усі пацієнти із наявністю трансклапанної регургітації, у тому числі 6 дітей із явищами початкової легеневої гіпертензії ), 6 - із ДКА, 7 - із АnaСВ та 15 дітей із поєднанням ПМК (МДМК) із АМШП. Обстеження на третьому етапі включало вивчення синтетичної фукції ендотелія (рівень вазодилататорних та вазоконстрикторних факторів), гормонального статусу, ліпідного обміну, стану процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), рівня васкулоендотеліального фактора росту (VEGF).

В рамках дослідження проведене також тривале 4-річне спостереження за перебігом МАРС у 47 дітей із ДСТС.

Оцінку вихідного тонусу вегетативної нервової системи (ВНС) проводили за опитувальником А.М. Вейна (1995) та шляхом розрахунку індексів внутрішньо- та міжсистемних співвідношень (Кердо і Хільдебрандта). Вегетативна реактивність оцінювалась при дослідженні очносерцевого рефлексу (Даньїні-Ашнера). Вегетативне забезпечення діяльності досліджували в ортокліностатичній пробі, яку проводили за методикою W. Birkmayer (1976). Оцінку вегетативного статусу дітей проводили шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Північно-Американського товариства електрокардіостимуляції та електрофізіології (1996).

Визначення психологічного стану дітей проводили за методикою САН (самопочуття, активність, настрій) та оцінкою рівня реактивної та особистісної тривожності (за шкалою самооцінки Ч.Д. Спілберга та Ю.Л. Ханіна).

З метою обстеження функціонального стану серцево-судинної системи (ССС) в комплексі діагностичних заходів проводили ЕКГ в 12 відведеннях (стандартних, грудних та посилених однополюсних від кінцівок) на апараті “Електрокард” (ВО “Метекол”, Україна). Оцінювали зміну основних показників ЕКГ в спокої та після виконання дозованого стрес-навантаження.

В якості стрес-проб використовували ортостатичну пробу, пробу із дозованим фізичним навантаженням (ФН) по Шалкову, ізометричне навантаження, пробу із контрольованим диханням та велоергометрію (ВЕМ). Ортостатичну пробу проводили за методикою W. Birkmayer (1976). Частині пацієнтів проводилася проба з пасивним ортостазом (tilt-тест) за методикою В.Н. Хирманова (2003). Ізометричну навантажувальну пробу проводили за методикою Р.Т. Бокебаєвої (1986). Тест з контрольованим диханням проводили за модифікованою нами (раціоналізаторська пропозиція “Спосіб проведення проби із контрольованим диханням у дітей із МАРС” №10/2531 від 19.10.2006 (Івано-Франківський ДМУ)) методикою Д.В. Абрамкина (2003). Більшості пацієнтів проводили розроблений нами комплексний стрес-тест (раціоналізаторська пропозиція “Спосіб оцінки адаптаційних можливостей ССС у дітей із МАРС” за №9/2530 від 04.04.2006р (Івано-Франківський ДМУ). Визначали також показник загальної затримки дихання (ЗЗД) (А.К. Кадыралиев и соавт., 1988). ВЕМ проводили на велоергометрі “SIEMENS-440” в положенні хворого сидячи за переривчастою східцевою методикою (Ю.Г. Антипкин і співавт., 2000).

ЕхоКГ та доплер-картування серця проводили за рекомендаціями Американського ЕхоКГ товариства (1995). Дослідження проводили на апараті “PHILIPS” En Visor C HD з використанням ехокардіографії (у В- та М- режимах) та доплер-ЕхоКГ з частотою датчика 3,5 мГц. Ступінь мітральної регургітації визначали за Y. Nimura та співавт. (1983), трикуспідальної - за K. Migatake та співавт. (1982). Оцінку адаптивної характеристики скоротливості міокарда за умов ФН проводили за результатами стрес-ЕхоКГ (А.Н. Дядык и соавт., 2001).

Дослідження стану церебральної гемоциркуляції проводили шляхом аналізу показників реоенцефалографії (РеоЕГ) та транскраніальної доплерографії (ТКДГ). РеоЕГ проводили за системою комп’ютерної реографії “Regina-2000”, ТКДГ - на апараті “Multigon” 500M ТСD.

ЦМАТ виконували апаратом АВРМ-04 фірми “Meditech” (Угорщина) згідно до рекомендацій Московського НДІ педіатрії і дитячої хірургії МОЗ Російської Федерації (2000). Математичну обробку результатів моніторування проводили комп’ютерною програмою для графічного виведення і розшифрування результатів АВРМВАSЕ.

Судиннорухову функцію ендотелію судин аналізували шляхом проведення доплерографії плечової артерії за умов реактивної гіперемії та у частини пацієнтів (із різким зниженням рівня ендотеліального оксиду азоту (NO)) при прийомі нітрогліцерину за методом D. Celermajer (1992).

Концентрацію в сироватці крові ендотеліну-1 (ЕТ-1) визначали за допомогою імуноферментних тест-систем “Peninsula Laboratories” (USA).

Визначення рівня основних метаболітів NO в сироватці крові проводили за допомогою імуноферментних тест-систем “RDS” (UK).

Рівень VEGF в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментних тест-систем “BioSource” (USA).

Досліджували вміст оксипроліну в добовій сечі за методикою J. Bergman та R.Loxley в модифікації К.Д. Рибакова (1984).

Кількість холестерину в сироватці крові визначали по реакції з оцтовим ангідридом за методом Ilca (1962), ліпопротеїдів низької густини- за допомогою стандартних діагностичних наборів “Біо-Ла-Тест” (“Lachema”, Чехія).

Інтенсивність процесів ПОЛ в сироватці крові і відносну кількість гідроперекисів оцінювали шляхом визначення надслабкого світіння сироватки крові за характеристиками спонтанної та індукованої хемілюмінесценції за методикою Т.Б. Атанаєва і співавт. (1990). Оцінку стану АОЗ організму проводили за активністю ферментів-інгібіторів ПОЛ - каталази, карбоангідрази, церулоплазміну в сироватці крові та насиченістю трансферину залізом за методикою Бабенка Г.О. (1968).

Рівень адренокортикотропного гормону (АКТГ) в сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів “ACTH KIT” (Biomerica, USA), а концентрацію кортизолу в сироватці крові - імуноферментним методом із використанням соліднофазного ферментозв’язаного імуносорбційного набору, створеного за принципом конкуренції “CORTISOL ELISA KIT” (DRG, USA).

Проведене морфологічне дослідження матеріалу аутопсій 15 дітей, що загинули раптово в 2005-2006 роках в результаті ДТП чи травматичних ушкоджень іншого походження, у яких прижиттєво, чи за даними аутопсії було верифіковано наявність МАРС. Досліджено препарати яремної вени та артерій на різних рівнях структурної організації: артерії еластичного (аорта), м'язово-еластичного (підключична, загальна сонна, загальна клубова артерії) та м'язового типів (верхня брижова та ниркова артерії). Мікрофотографування гістологічних препартів здійснювали за допомогою цифрової фотокамери "Olympus Camedia C-480 ZOOM" (Olympus corp., Японія) та розробленої на кафедрі патологічної анатомії ІФДМУ системи для отримання мікроскопічних зображень гістологічних мікропрепаратів (І.О. Михай­люк і співавт., 2006). Морфометричне дослідження проводили з використанням програмного забезпечення Image Tool 2.0 for Windows.

Для оцінки суттєвості різниці між показниками, представленими середніми величинами, використовували t- критерій Стьюдента. Оцінка різниці у розмірах часток (відсотків) двох виборок проводилася за критерієм ϕ (кутового перетворення Фішера). Проводили двохвибірковий та кореляційний аналізи з довірливою вірогідністю (1-Р) 0,95. Алгоритм прогнозування створений на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В. Гублером із співавторами (1978, 1990). Для оцінки ефективності лікування використовували однофакторний дисперсійний аналіз із множинним порівнянням середніх значень та побудовою ряду переваг (S- метод із врахуванням нерівної кількості дослідів) (П.Л. Свердан, 1998). Для статистичної перевірки гіпотез істотності впливу деякого фактора на ознаку використовували критерій знаків (П.Л. Свердан, 1998). Математична обробка медичних даних виконана за допомогою спеціального програмного забезпечення, що реалізує вказані методи і алгоритм прогнозування на комп’ютері.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Аналіз структури МАРС у обстежених на першому етапі дослідження показав, що найвищою частота госпіталізації була серед пацієнтів із ПМК та АХЛШ, що склали 13,9% та 16,0% серед усіх дітей із ДСТС, відповідно. Дещо рідше зустрічалися ІДЛА, ПТК та ДКА, частота яких становила 7,8%, 7,4% та 7,4% серед усіх пацієнтів, відповідно. У 21,8% обстежених на першому етапі дослідження дітей мали місце поєднані МАРС. Найчастіше виявляли поєднання АХЛШ із ПМК та АnaСВ; МДМК із ІДЛА.

В ході дослідження ми встановили, що МАРС є вікозалежним феноменом. Так, практично по всіх нозологіях максимальна частота ДСТС визначалася у дітей старшої вікової групи (13-18 р.р.). Така закономірність в певній мірі може визначатися зниженням інтенсивності основних процесів метаболізму сполучної тканини та нейрогуморальними особливостями, притаманними дітям цієї вікової категорії.

Аналіз розподілу госпіталізованих з приводу МАРС дітей Івано-Франківської області за регіоном проживання виявив превалювання частоти госпіталізації серед мешканців Надвірнянського, Коломийського, Косівського, Снятинського та Калуського районів. Ймовірно, що такі особливості регіонального розподілу можуть бути частково зумовлені як різною ефективністю роботи первинної ланки надання медичної допомоги пацієнтам із ДСТС, так і клімато-географічними та екологічними характеристиками місцевості (О.М.Лук’янова, 1996; Ю.Г. Антипкин і співавт., 2000).

Показовими виявилися і результати генеалогічного аналізу. Так, частина обстежених вказувала на наявність МАРС в родині. В третині випадків певний варіант ДСТС мав місце у сибсів, а в 19,7% випадків - у інших родичів І ступеня спорідненості. Ці дані стали підтвердженням результатів численних досліджень (Л.Г. Ерохина и соавт., 1989; Ю.М. Белозеров и соавт., 1997; W. Rokicki et al., 1995). Більшість обстежених нами дітей (чи їх батьків) вказували на наявність патології ССС в родинному анамнезі (серед родичів І-ІІ ступеня спорідненості). Найчастіше в родинах зустрічалися такі полігенні захворювання, як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця та ревматизм. При цьому, в 14,6% сімей у анамнезі мали місце гострі судинні катастрофи (інфаркт міокарда, мозковий інсульт). Крім того, практично у половини обстежених в родинах діагностовано патологію сполучної тканини. Найчастіше зустрічалися варикозне поширення вен, сколіоз, плоскоступність, міопія та килоутворення. Ці дані обгрунтовують твердження про сполучнотканинні дисплазії (ДСТ) як самостійний синдром мультифакторіальної природи, що проявляється зовнішніми ознаками в поєднанні з ДСТ і клінічно значимою дисфункцією одного чи кількох органів (Э.В. Земцовский, 2000).

Аналіз поєднаної патології виявив переважання у дітей із МАРС таких захворювань, як хронічний тонзиліт (22,6%), дискінезія жовчовивідних шляхів (30,8%), реактивнй артрит (11,7%), ангіопатія сітківки (13,9%) та кардит (11,9%). Розподіл супутніх захворювань за варіантами МАРС був практично рівномірним і не мав виражених особливостей стосовно певного виду ДСТС. Особливо насторожує наявність в структурі поєднаної патології таких нозологій як кардит, ангіопатія сітківки, пароксизмальна тахікардія та транзиторні порушення мозкового кровоплину, які за певних умов можна розглядати не лише як супутні, але і як ускладнення МАРС (В.О. Бобров і співавт., 1995; О.П. Волосовець і співавт., 2004). Прогностично важливим вважаємо й високу частоту хронічного тонзиліту у обстежених дітей. Адже частина дослідників причиною прогресування диспластичних кардіопатій в дитячому віці вважає саме токсико- алергічний вплив на міокард супутніх вторинних хронічних захворювань, що асоційовані з ураженням сполучної тканини (Т.И. Кадурина, 1999; Н.Д. Вартазарян и соавт., 2000; А.А. Тер- Галстян и соавт., 2004).

Незважаючи на різноманітність морфологічних варіантів МАРС, клінічна картина захворювання в рамках кожного із них складалася із кардіалгічного, аритмічного, вегетативного, судинного, геморагічного, психопатичного синдромів та їх поєднань.

Провідним у дітей із ДСТС був кардіалгічний синдром, що зустрічався у 78,4% хворих. Максимальною частота кардіалгій була у дітей із ПМК (95,6%) та МДМК (90,2%). Дещо рідше наявність кардіалгічного синдрому констатували у дітей із АХЛШ, ПТК та АnaСВ. Виникнення кардіалгій у дітей із МАРС можна вважати як проявом вегетативної дисфункції (ВД), так і пов’язувати із виникненням синусової тахікардії у відповідь на фізичне і емоційне навантаження, локальною ішемією міокарда в результаті натяжіння папілярних м’язів та розвитком коронароспазму.

Аритмічний синдром у 62,5% обстежених проявлявся відчуттям серцебиття, а у 47,4% - перебоями в роботі серця, що найчастіше виникали у відповідь на фізичні чи психоемоційні навантаження, хвилювання, перехід у вертикальне положення, гіпервентиляцію та супроводжувалися відчуттям дискомфорту в прекардіальній зоні, іноді головокружінням та страхом смерті. У більшості обстежених відчуття перебоїв в роботі серця зменшувалося або повністю зникало після ФН. Найчастіше прояви аритмічного синдрому мали місце у дітей із АХЛШ, ПТК та ІДЛА, дещо рідше - у обстежених із ПМК та МДМК. Існує думка, що виникнення аритмії є вікозалежним феноменом та опосередковується ВД (R. Ohki et al., 2001). Поза тим, аритмогенез у дітей із МАРС може бути зумовлений і неповноцінністю фізіологічних механізмів, що лімітують стресорні реакції і надмірним зростанням адренергічного компонента цієї реакції (А.В. Чуриліна, 2004).

Найчастішими проявами вегетативного дискомфорту у дітей були головний біль та задишка в спокої чи при незначному ФН. У деяких обстежених (28,1%) цефалгії виникали на тлі підвищення артеріального тиску (АТ). Частина дітей (48,3%), навпаки, відмічала періодичне головокружіння, відчуття запаморочення та потемніння в очах на фоні пониженого АТ. Типовим для цефалгій у дітей із МАРС було посилення їх при зміні метеоумов, фізичному чи психоемоційному навантаженні. Головний біль найчастіше виникав у обстежених із ПМК (82,4%) та МДМК (84,3%), дещо рідше - у пацієнтів із ДКА та АnaСВ. Мінімальною частота цефалгій виявилася у дітей із АМШП.

Скарги на задишку в спокої чи помірному ФН подавали 77,3% обстежених із МАРС. В основному, задишку діти описували як відчуття нестачі повітря, неможливість зробити глибокий вдих чи потребу в повторному вдиху. У більшості обстежених респіраторні скарги супроводжувалися вираженою тривожністю, страхом, виникали у відповідь на психотравмуючу ситуацію чи при незначному ФН. Доволі часто у дітей виникала потреба періодично глибоко вдихати повітря (“тоскливий вздох”). Характерною особливістю задишки було її зменшення при зміні психологічної домінанти, при виконанні відповідного дозованого ФН чи після прийому транквілізаторів. Такий факт наводить на думку про екстракардіальне походження задишки. Втім, близько третини обстежених вказували на задишку при ФН переважно середньої інтенсивності (підйом по сходах, біг чи швидка ходьба), яка супроводжувалася відчуттям серцебиття, кардіалгіями, загальною слабкістю. Домінуючими скарги на задишку були у обстежених із ПМК (89,7%), МДМК (92,2%) та ІДЛА (92,1%).

Більшість пацієнтів із МАРС скаржилися на підвищену втомлюваність (62,5%), зниження працездатності (55,9%), непереносимість спеки, транспорту, задушливих (багатолюдних) приміщень (34,4%), головокружіння (55,1%). Головокружіння, як правило, носило періодичний несистемний характер, найчастіше провокувалося різкою зміною положення тіла та супроводжувалося нудотою, мигтінням темних мушок перед очима, шумом у вухах. На головокружіння скаржилися переважно діти із ДКА (88,9%), АnaСВ (82,4%) та МДМК (74,5%).

У третини обстежених із МАРС перебіг вегетативного синдрому був пароксизмальним. Схильність до кризів була практично рівномірною серед дітей із усіма варіантами МАРС і лише дещо вищою у пацієнтів із ПТК (44,4%) та ІДЛА (39,5%). Найбільш істотнім фактором патогенезу вегетативних кризів вважають виникнення центральної вегетативної дисрегуляції з порушенням синергізму ерготропної та трофотропної діяльності (А.М. Вейн, 2000).

У переважної більшості обстежених відмічали зміни артеріального тиску (АТ). Так, 28,1% пацієнтів властивою була схильність до АГ. Підвищення АТ могло бути спонтанним, але частіше проявлялося у вигляді неадекватної реакції на емоційне чи ФН, гіпервентиляцію і перехід із горизонтального положення у вертикальне. В основному АТ у пацієнтів із МАРС підвищувався до рівня, що відповідав віковій пограничній АГ, втім мали місце й короткочасні підйоми АТ до більш високих величин. Схильністю до АГ відзначалися, в основному, діти із МДМК (41,2%), ПМК (39,7%) та ПТК (38,9%). У 48,9% обстежених із МАРС, навпаки, відмічали схильність до артеріальної гіпотензії (АГп). Найбільшу схильність до АГп відмічали діти із ДКА (77,8%) та АnaСВ (76,4%). Третині дітей властивою була виражена лабільність АТ впродовж доби та чітка залежність від емоційних факторів. Найбільш притаманною лабільність тиску була пацієнтам із ДКА (36,1%), ІДЛА (39,5%) та МДМК (43,1%). На нашу думку, особливу увагу при обстеженні дітей із МАРС необхідно звертати саме на лабільність АТ та АГ. Адже транзиторна АГ відноситься до ранніх ознак дезадаптації ССС (Л.Ф. Богмат и соавт., 2002; С.Н.Висляева и соавт., 2004; Р.Д. Сейфулла и соавт., 2006).

Серед проявів геморачічного синдрому у дітей з МАРС найчастіше зустрічалися носові кровотечі (15,6%) (що виникали на висоті головного болю чи мали спонтанний характер) та кровоточивість ясен (20,2%). Виникнення таких клінічних змін за умов ДСТ пояснюють наявністю парціальних тромбоцитопеній та зниженням агрегаційної функції тромбоцитів при незмінних параметрах коагуляційного гемостазу (В.Г. Арсентьев, 1998).

Доволі поширеним і поліморфним серед обстежених був психопатичний синдром. Діти скаржилися на швидку зміну настрою (34,4%), плаксивість, підвищену подразливість, відчуття роздратування (часто неадекватне ситуації). Поряд з цим, у пацієнтів із ДСТС виникало відчуття постійної тривоги (25,6%), невмотивоване передчуття нещастя, що часто супроводжувалося нічними сновидіннями (28,1%), порушенням засипання, частим пробуджуванням. Діти із МАРС скаржилися також на зниження настрою та працездатності, порушення уваги, швидку втомлюваність, апатичність, погіршення шкільної успішності. Частині пацієнтів (23,6%), навпаки, властивим було надмірне відчуття відповідальності, потреба в лідерстві, що поєднувалися із вираженими переживаннями (щодо ситуації в школі, стосунків у сім’ї та із друзями). Зміни в психологічному статусі були однаково притаманні пацієнтам із усіма варіантами ДСТС.

Об’єктивізація фенотипічних маркерів ДСТ у обстежених із МАРС встановила, що астенічний конституційний тип мав місце у 65,3%, підвищена розтяжимість шкіри - у 38,4%, міопія - у 2,9% пацієнтів. В той же час у 17,5% обстежених визначали деформацію грудної клітки чи кісток тазу, у 14,4% - сколіоз хребта, у 11,9% - синдром прямої спини, у 11,5% - повздовжню чи поперечну плоскоступність. Для 23,6% дітей із МАРС властивою була ознака великого пальця чи зап’ястка, для 17,5% - гіпермобільність суглобів, для 14,4% - первинна трахеобронхіальна дискінезія, а для 51,3% - зміни травної системи.

Аналіз генералізованих проявів ДСТ дозволив виявити ознаки марфаноїдного фенотипу у 27,7%, МАSS-подібного фенотипу - у 24,8% та елерсоподібного фенотипу - у 20,9% обстежених пацієнтів із МАРС. Ці дані вказують на те, що МАРС часто є локальним проявом синдрому генералізованої ДСТ.

У пацієнтів із МАРС верифіковано синдром ВД із переважанням тонусу симпатичної ланки ВНС та відносною збалансованістю міжсистемних взаємодій. У більшості із них визначали знижену вегетативну реактивність із переважанням парадоксального типу реагування. Найчастішою парадоксальна вегетативна реакція була у дітей із АХЛШ (70,5%), ІДЛА (63,2%) та ПМК (64,7%). Поза тим, у обстежених із МАРС спостерігали недостатнє вегетативне забезпечення за даними кліноортостатичної проби. Домінуючими серед стрес-детермінованих змін були симпатикозалежні порушення.

Аналіз показників ВСР у дітей із різними варіантами МАРС показав зниження загальної ВСР та зменшення частки високочастотної компоненти серцевого ритму (НF) у більшості обстежених, що, вочевидь, може бути зумовлено активацією симпатичного відділу ВНС та супутньою тахікардією. Так, відзначали вірогідне зниження (рN<0,02-0,001) показника загальної потужності спектру в частотному діапазоні до 0,4 Гц (ТР) у пацієнтів із АХЛШ, ПТК, ДКА, ІДЛА та АnaСВ. При цьому, у пацієнтів із АХЛШ, ПТК та АnaСВ мало місце переважання церебральних ерготропних впливів (VLF) при зниженні активності сегментарних систем (VLF>LF>НF). У обстежених із іншими варіантами МАРС, навпаки, відзначали пригнічення VLF, над якими у пацієнтів із ПМК, МДМК та АМШП визначено чітке переважання симпатичної сегментарної ланки (LF>VLF>НF), а у пацієнтів із ІДЛА, ДКА та АnaСВ - парасимпатичної ланки (HF>VLF>LF). Крім того, у пацієнтів із МАРС визначено стійке напруження регуляторних систем організму, про що свідчить вірогідне зростання показника індекса напруги (ІН) Баєвського в усіх групах обстежених (рN<0,001). Максимального вираження показник ІН досягнув у пацієнтів із АnaСВ та АМШП та становив (91,2±1,99) відн.од. та (88,4±1,95) відн.од., відповідно.

Вважають, що ВД у хворих із МАРС носить конституційний, генетично зумовлений характер і може відігравати важливу роль у виявленні сполучнотканинної аномалії, що опосередковано впливом гіпоталамуса на синтез колагену (И.П. Бондаренко и соавт., 2004).

За результатами тесту САН найбільш несприятливий стан щодо самопочуття виявлено у дітей із АХЛШ, МДМК та АМШП. У дітей із ПМК, МДМК та ІДЛА максимально вираженими були негативні тенденції щодо активності. Найбільш несприятливий стан щодо настрою визначали у дітей із ПМК, МДМК, ДКА та АnaСВ. Серед обстежених із МАРС високий рівень особистісної тривожності мав місце у 63,1%, реактивної - у 67,0%. Виділяли дві категорії хворих: одна - із рівнем середньої тривожності на межі із помірною, інша група - із дуже високими показниками тривожності. У третині випадків реактивна тривожність перевищувала рівень особистісної, в 10,8% випадків відмічалася дисоціація - низька реактивна і висока особистісна, в інших випадках їх рівні відрізнялися незначно. Максимальний рівень особистісної та реактивної тривожності був притаманний дітям із МДМК. В літературі широко розглядається твердження, що МАРС є варіантом конституційної психовегетативної патології і маркером вродженої психовегетативної недостатності, що проявляється у вигляді особливої чутливості до соматогенних і психогенних впливів (В.В. Аникин и соавт., 1992; G.W. Lambert et al., 1998).

Слід зазначити, що хворі відрізнялися вираженістю психоемоційної та вегетативної симптоматики. Так, у більшості обстежених із ПМК, МДМК, ДКА та ІДЛА переважали емоційно-афективні порушення при відносно помірних симптомах ВД. У хворих із ПТК та АХЛШ домінували симптоми ВД. В той же час, у пацієнтів із АМШП яскраво вираженими були зміни як в психоемоційній, так і у вегетативній сферах. Такі результати дозволили передбачити два варіанти етіопатогенетич­ного механізму розвитку та прогресування клінічної симптоматики у дітей із МАРС: психосоматичний та соматопсихічний. Цілком ймовірно, що ці механізми не є стійкими, і з часом можуть змінювати один одного. В процесі адаптації до захворювання та за умов адекватного психокорегуючого впливу може відбуватися вироблення механізмів психологічного захисту і компенсації з переносом акценту способу реагування з психічного на соматичний рівень.

Проведене вивчення функціонального стану ССС виявило ряд особливостей, притаманних дітям із МАРС. Так, серед змін на ЕКГ у обстежених із ДСТС домінували порушення процесів реполяризації (72,4%), підвищення електричної активності ЛШ (30,9%), суправентрикулярна екстрасистолія (31,5%), зниження вольтажу ЕКГ (22,4%), наявність синдромів ранньої реполяризації (22,2%) та подовження інтервалу QT (23,9%). У пацієнтів із ПМК, МДМК, АХЛШ, ПТК та ІДЛА визначали схильність до тахікардії. Характерною ЕКГ-ознакою для дітей із ПМК, ПТК, ІДЛА та АМШП була наявність синдрому преекзитації шлуночків та феномену вкороченого PQ.

Вивчення стану церебральної та екстракраніальної гемодинаміки показало, що у дітей із МАРС вся варіабельність змін стосувалася, насамперед, зростання судинного тонусу на тлі зміненої ригідності судинної стінки. У пацієнтів із ДСТС практично рівномірно розподілялися артеріальна ангіодистонія з тенденцією до гіпертонусу та гіпотонічний варіант ангіодистонії. При цьому у більшості обстежених виявляли порушення венозного відтоку. У пацієнтів із ДСТС визначено вірогідне зниження показника реографічного індекса (РІ) (рN<0,05), що відображає відносну величину пульсового кровонаповнення. Мінімальними показники РІ були у обстежених із ПМК та МДМК та становили (1,47±0,04) у.о. та (1,43±0,04) у.о. (рN<0,001), відповідно. Властивим для РеоЕГ дітей із ДСТС було також достовірне зростання тривалості анакроти (α), порівняно із показниками, визначеними у здорових дітей (рN<0,001). Така тенденція свідчить в користь зміни резистивних властивостей судинної стінки. Про зміну тонічних властивостей судин свідчило і вірогідне зростання показників анакротичного та дикротичного індексів (ДКІ). Доволі істотньо (рN<0,05-0,001) нижчим у дітей із МАРС виявився і показник діастолічного індекса, що відображає стан відтоку крові із артеріол у венули та тонус вен. Причому щодо цього показника, то розбіжності між обстеженими із різними варіантами ДСТС практично не було.

Ці дані знайшли своє підтвердження і при аналізі результатів ТКДГ. Так, у пацієнтів із МАРС мали місце зниження кровоплину по мозкових артеріях (54,5%), схильність до ангіоспазму (62,5%), міжпівкульова асиметрія мозкового кровоплину у каротидному (37,8%) та вертебробазилярному (46,3%) басейнах. У третини обстежених відмічалися ознаки артеріо- венозного шунтування в басейні середньо- і задньомозкових артерій (передчасний скид артеріальної крові у венозне русло), посилення венозного відтоку по надблокових венах та двобічна екстравазальна компресія надблокових артерій. Такі прояви спостерігалися, в основному, у пацієнтів із МДМК, ПМК та ПТК із наявністю трансклапанної регургітації. Дітям із МАРС притаманними виявилися і венозні дисциркуляції, про що свідчило зниження лінійної швидкості кровоплину (V) в системі внутрішньої яремної вени. Мінімальним показник V виявився у обстежених із ДКА і становив (30,0±2,0) см/с проти (34,3±0,6) см/с в контрольній групі (рN<0,05). Крім того, за даними ТКДГ просвіт внутрішньої яремної вени у пацієнтів із ДСТС був ширшим, ніж у здорових осіб. Так, у пацієнтів із МДМК він становив (1,10±0,05) см2 проти (0,45±0,03) см2 в групі контролю (рN<0,05), відповідно. Слід зазначити, що вагомої різниці в показниках діаметру внутрішньої яремної вени між обстеженими із різними варіантами МАРС не було. Для 13,6% пацієнтів із ДСТС властивою була систолічна регургітація крові у внутрішні яремні вени та включення в кровотік резервів колатерального кровоплину (вертебральне венозне сплетення, глибока вена шиї) як результат перевантаження венозної системи головного мозку. Можна стверджувати, що такі особливості у пацієнтів із ДСТС можуть бути наслідком ВД із супутньою їй дисрегуляцією венозного тонусу (венозною гіпотонією), що набуває свого яскравого вираження на тлі диспластичних судинних змін, притаманних МАРС.

Дослідження судиннорухової функції ендотелію виявило залежність проявів ендотеліальної дисфункції (ЕД) від варіанту ДСТС. Так, у пацієнтів із АХЛШ та АМШП судиннорухова функція ендотелію не зазнала суттєвих змін. У межах норми залишалась і швидкість кровоплину. У обстежених із ІДЛА, ДКА та АnaСВ констатовано схильність до суттєвого збільшення діаметру плечової артерії, який, складаючи (4,21±0,12) мм, (4,24±0,12) мм та (4,18±0,11) мм, відповідно, достовірно перевищував аналогічний показник як у здорових, так і у обстежених із ПМК, МДМК та ПТК (р<0,05-0,01). У пацієнтів із АХЛШ, АМШП, ІДЛА, ДКА та АnaСВ відповідь на реактивну гіперемію була наближена до такої у здорових. При цьому, приріст діаметру плечової артерії у них становив 6,3%, 7,5%, 2,8%, 3,4% та 2,8%, відповідно. Стосовно до зміни діаметру судини відбувалася і зміна швидкості кровоплину по ній, причому у обстежених із ІДЛА, ДКА та АnaСВ вона була нижчою від такої у здорових (рN>0,05). Судинна реакція у обстежених із ПМК, МДМК та ПТК була кардинально іншою. Так, за умов реактивної гіперемії діаметр плечової артерії у них вірогідно зменшувався (рN<0,001), складаючи при цьому (3,29±0,11) мм (Δ=-9,2%), (3,25±0,12) мм (Δ=-10,0%) та (3,32±0,12) мм (Δ=-8,8%), відповідно. Такі зміни діаметру судини під впливом оклюзійного тесту супроводжувалися достовірним зростанням швидкості кровотоку (рN<0,05). Таким чином, отримані дані вказують на те, що у дітей із МАРС має місце ЕД, ступінь вираженості якої і характерні особливості детермінуються варіантом ДСТ та є важливою передумовою розвитку суб’єктивних проявів недуги, функціональної здатності кардіо-васкулярної системи і визначають діапазон адаптивної здатності пацієнтів.

Вивчення добових коливань АТ за даними ЦМАТ у дітей із МАРС в залежності від варіанту ДСТС дозволяє вдосконалити клініко- діагностичні критерії захворювання. Незважаючи на те, що у всіх групах обстежених із МАРС вихідні показники АТ вкладалися у межі вікових нормативів, вони відрізнялися від таких у їх здорових однолітків та мали певні особливості щодо варіанту МАРС. Зокрема, у пацієнтів із ПМК, МДМК, АХЛШ, ПТК та АМШП добові показники АТ перевищували аналогічний у здорових. Так, максимальним показник добового САТ визначено у дітей із МДМК, що склав (120,83±1,57) мм.рт.ст (рN<0,001). В той же час, у обстежених із ІДЛА, ДКА та АnaСВ добові показники АТ були нижчими за такі, визначені у їх здорових однолітків. Добова варіабельність (ДВ) САТ була найвищою у пацієнтів із ПТК, АХЛШ, АМШП, МДМК та ПМК. При цьому, у обстежених із ПТК та АМШП ДВ САТ вірогідно (рN<0,05) перевищувала відповідні рівні, визначені у здорових, за всіма параметрами, в той час, як в групах із ПМК, МДМК та АХЛШ достовірно вищими були лише середньодобові та нічні показники ДВ (рN<0,05). ДВ ДАТ була найбільшою у пацієнтів із ПТК, МДМК та АМШП, складаючи (15,47±0,27) мм.рт.ст, (14,61±0,23) мм.рт.ст та (14,65±0,27) мм.рт.ст (рN<0,001), відповідно. У обстежених із ПМК, АХЛШ, ДКА та АnaСВ відмічали достовірне зростання показників нічної варіабельності ДАТ (рN<0,02). У дітей із ІДЛА ДВ ДАТ практично не відрізнялася від такої у здорових. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у пацієнтів із МАРС рівень АТ упродовж доби та його варіабельність є важливими діагностичними ознаками захворювання. Більше того, наявність підвищеної ДВ АТ у більшості дітей із ДСТС може бути непрямою ознакою ЕД, проявом дезадаптації ССС та маркером прогресування патологічних змін та клінічної картини захворювання.

Аналіз основних показників серцевої діяльності за даними ЕхоКГ та доплер- ЕхоКГ показав їх варіабельність у дітей із ДСТС в залежності як від виду МАРС, так і від ступеня вираженості морфологічних змін (ступінь пролабування чи міксоматозної дегенерації клапанів, наявність трансклапанної регургітації і т.д.) всередині кожної із груп. Така залежність стосувалося і морфометричних параметрів, і показників функціональної спроможності міокарда. Так, зростання показників кінцевого систолічного та діастолічного індексів (КСІ, КДІ) (рN<0,02), тенденція до збільшення ударного індекса (УІ) у пацієнтів із ПМК, МДМК, ДКА та АМШП свідчило про початкову гіперфункцію міокарда лівих камер та їх об’ємне перевантаження. Морфологічною компенсацією такої гіперфункції у дітей із ПМК та МДМК є тенденція до зростання діаметра лівого передсердя (ЛП) (рN<0,02) та товщини міжшлуночкової перетинки (МШП). Навпаки, зменшення товщини МШП у пацієнтів із АМШП вказує на неповноцінність сполучнотканинної основи міокарда, притаманної МАРС. При цьому, тенденція до зниження показників фракції фигнання (ФВ) у обстежених із ПМК, МДМК та АМШП (рN>0,05-<0,05) свідчить про ініціацію систолічної дисфункції, що детермінована зниженням компенсаторних механізмів міокарда лівих камер та визначає гіпокінетичний тип гемодинаміки. В той же час, зростання показників КДІ, КСІ, УІ (рN<0,02) на тлі тенденції до збільшення ФВ у пацієнтів із ДКА та АnaСВ вказує на наявність компенсаторної гіперфункції лівих камер та гіперкінетичного типу гемодинаміки.

У обстежених із ПМК та МДМК виявлені порушення трансмітрального кровоплину, а саме: достовірне зниження швидкості раннього діастолічного відкриття передньої стулки мітрального клапана (DE) до (212,8±4,1) мм/с та (236,2±4,2) мм/с (рN<0,001), відповідно, і індуковане ним зростання часу зниження половини градієнта тиску трансмітрального кровоплину (РНТ) (рN<0,001) при відносно нормальних показниках швидкості раннього діастолічного закриття передньої стулки мітрального клапана (ЕF) та зростанні діаметру ЛП. Сукупність цих змін свідчить про ініціацію діастолічної дисфункції (ДД) у таких пацієнтів. У дітей із АХЛШ зниження показника DE (рN<0,001) і пов’язане з ним зростання показника РНТ (рN<0,001) при збільшенні ЕF (рN<0,001) на тлі зростання часу ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) до (108,5±1,0) мс (рN<0,001) також вказує на початкову ДД. Це, вочевидь, може бути детерміновано затрудненням релаксаційних можливостей лівого шлуночка (ЛШ) за наявності аномальних хорд як механічної перешкоди інтравентрикулярному кровоплину. ДД при АМШП, на нашу думку, може бути індукована спотворенням нормальної геометрії ЛШ і, як наслідок, його компресійним комплайнсом. За таких умов, наростання залишкових об’ємів (КСІ та КДІ) до рівня (29,28±0,55) мл/м2 та (72,14±1,34) мл/м2 (рN<0,001), відповідно, та пов'язане з ним наростання кінцевого систолічного та кінцевого діастолічного тисків в порожнині ЛШ створює перешкоду для адекватного трансмітрального кровоплину і призводить до виникнення ДД. При ПТК зниження IVRT (рN<0,01) при наближених до норми інших показниках може опосередковано вказувати на гіперсимпатикотонію, властиву обстеженим цієї групи. На наявність гіперсимпатикотонії у обстежених із ПТК вказує і визначене у цих пацієнтів вірогідне зростання показника ФВ до рівня (72,1±0,9)% (рN<0,05).

Таким чином, у більшості дітей із МАРС визначається початкова дисфункція ЛШ за релаксаційним типом, зумовлена зміною нормальної геометрії та підвищеною жорсткістю його камери, у поєднанні із природженою неповноцінністю сполучнотканинного каркасу та прихованою систолічною дисфункцією. Компенсація вказаних гемодинамічних порушень досягається частково за рахунок підвищення скоротливості міокарда, частково- за допомогою механізму Франка - Старлінга при помірній дилатації порожнини лівих камер.

В ході дослідження було встановлено, що клінічні зміни при МАРС стають найбільш відчутними за умов стресу. У хворих із ДСТС під час стресорного навантаження відзначалася більш суттєва активація адренергічної ланки реакції серцевої діяльності, ніж у здорових. В більшості випадків (56,5%) превалював гіперсимпатикотонічний варіант реакції ВНС, що супроводжувався ознаками надмірного вегетативного забезпечення. Однак, частими були й прояви недостатнього вегетативного забезпечення (19,0%) та апсимпатикотонії (11,1%). Виявлено варіабельність реакції на неспецифічний стрес в залежності від виду МАРС та варіанту стрес-навантаження. При цьому, за даними комплексного стрес- тесту нозологічно найвищою виявилась толерантність до стресу у пацієнтів із ПТК. Мінімальну толерантність до стресу визначили у обстежених із МДМК та при поєднанні ПМК (МДМК) із АМШП.

В ході проведення ВЕМ-навантаження у дітей із ПМК, МДМК, АХЛШ, ПТК та АМШП спострігали суттєвий приріст на висоті тесту систолічного АТ (рN<0,05) і його швидке і значне (яке у більшості обстежених перевищувало вихідні величини) зниження у відновному періоді (рN<0,01). Динаміці діастолічного АТ у пацієнтів із МДМК, ІДЛА, АnaСВ та ДКА властивим було зниження (у інших групах відмічали недостатній приріст) як на навантаження, так і у відновному періоді. За таких умов, середньогемодинамічний АТ на всіх етапах навантажувального тесту у обстежених із МАРС перевищував його рівні у здорових дітей (рN<0,05). ЧСС у переважної більшості дітей із ДСТС мала схильність до тахікардії на початку навантаження. Відмічався значно більший її приріст на 1-й та 2-ій сходинках ВЕМ-проби і тривале утримання тахікардії у відновному періоді. Більшість ЕКГ-змін, що виникли при проведенні ВЕМ-проби у дітей із МАРС (депресія сегмента ST, поява екстрасистол та зникнення порушень реполяризації, зростання амплітуди зубця Т, подовження інтервалу R-R в періоді реституції і ін.) мали чіткий дисвегетативний генез. Період відновлення основних гемодинамічних показників та індукованих навантаженням ЕКГ-змін у більшості пацієнтів із МАРС перевищував 5 хвилин. Особливо чисельною була група пацієнтів із сповільненою гемодинамічною адаптивністю серед обстежених із АМШП (83,3%), ПМК (73,1%), МДМК (83,3%) та АnaСВ (62,5%).

При виконанні стрес-ЕхоКГ пацієнтам із ПМК, МДМК та ПТК властивим був гіпердинамічний тип реакції із значним зростанням показника КДІ (рN<0,001), зниженням показника КСІ (рN<0,001) та, відповідно, надмірним зростанням показника ФВ (рN<0,01) на висоті стрес-тесту. Обстеженим із АХЛШ, ДКА та АnaСВ властивим був гіподинамічний тип реакції, що супроводжувався достовірним зниженням показника КДІ (рN<0,001), зростанням показника КСІ (рN<0,001) та неадекватним приростом (чи навіть зниженням) ФВ (рN<0,001). Найбільш адекватною стрес-детермінована реакція гемодинамічного забезпечення була у пацієнтів із АМШП та ІДЛА.

Таким чином, для більшості обстежених із ПТК, ПМК, МДМК та АМШП характерним був розвиток стрес-індукованого гіпердинамічного синдрому із зростанням серцевого викиду, підвищенням ЧСС, що вимагає зростання метаболічних та енергетичних затрат серцевого м’яза, а за умов частих і значних ФН- провокує зрив регуляторних механізмів та зниження працездатності пацієнтів.

В той же час, у переважної частини обстежених із ІДЛА, ДКА, АnaСВ, АХЛШ, навпаки, функціональний стан ССС в умовах ФН вказував на наявність виснаження адаптивних резервів, що проявляється вираженою загальною слабкістю, тенденцією до зниження АТ чи його неадекватного приросту, низьким рівнем працездатності навіть при виконанні незначного об’єму ФН.

Втім, провести чіткої межі щодо типових ознак перебігу кожного із варіантів МАРС не вдалося. Кожна із груп обстежених характеризувалася вираженою варіабельністю як клінічних, так і функціональних змін, причому ступінь вираженості цих змін відрізнявся всередині групи.

Виходячи із отриманих результатів, нами був проведений розподіл дітей за ступенем адаптивних змін. Ми визначили певні критерії адаптивності і до подальшого обстеження (ІІІ етап дослідження) включили лише дітей із вираженими дезадаптивними змінами.

Критеріями дезадаптивних змін у дітей із МАРС за даними проведених нами клініко- функціональних досліджень були:

- вираженість та різноманітність скарг (кардіального, церебрального та астено- вегетативного характеру), їх резистентність до загальнорежимних заходів; наявність в анамнезі дитини вегетативних кризів, ліпотімії, синкопальних станів;

- виражені зміни вегетативного гомеостазу (зниження вегетативної реактивності із переважанням парадоксального типу реагування; зниження загальної ВСР; напруження регуляторних систем організму (зростання ІН Баєвського); незадовільний рівень адаптації чи її зрив (за адаптаційним потенціалом));

- наявність психопатичного синдрому (несприятливий стан щодо самопочуття, активності та настрою; високий рівень реактивної та особистісної тривожності);

- клінічно та гемодинамічно значимі порушення ритму та провідності на ЕКГ (синдром подовженого QT, часта екстрасистолія, синдром передчасного збудження шлуночків, пароксизмальна тахікардія);

- клінічно значимі артеріальні та венозні дисциркуляторні зміни (ангіопатія сітківки; виражений спазм артерій в двох чи більше судинних басейнах; значне порушення венозного відтоку на тлі зростання діаметру внутрішньої яремної вени);

- наявність вираженої ЕД (особливо порушення ендотелійзалежної вазодилатації);

- підвищена ДВ АТ; зміна добового профілю АТ (тип non-dipper та night- peaker);

- ознаки систолічної чи діастолічної дисфункції міокарда (зниження ФВ; збільшення діаметру ЛП; початкове зростання швидкості пізнього наповнення лівого шлуночка (VА) та зменшення відношення VЕ/VА; зниження показника DE; зростання показника РНТ; збільшення показника ІVRT);

- зниження толерантності до стресу (низький рівень толерантності за даними комплексного стрес- тесту; зниження показника ЗЗД понад 120 с; неадекватна реакція на стрес- навантаження за даними ВЕМ та стрес-ЕхоКГ);

- потреба в госпіталізації дитини за основним захворюванням два і більше разів /рік.

Вважали, що наявність у пацієнта із МАРС чотирьох і більше із вказаних критеріїв переконливо свідчить про вираженість дезадаптивних змін, а хоча б одного - дозволяє віднести пацієнта до групи ризику по розвитку дезадаптації. За результатами нашого дослідження виражені дезадаптивні зміни констатовано у 35,2% обстежених із МАРС: 35,3% пацієнтів із ПМК (в тому числі 87,5% із ПМК ІІ-ІІІ ст. та явищами трансмітральної регургітації), 66,7% - із МДМК (в тому числі 47,1% - із МДМК І ст., 50,0% - із МДМК ІІ ст. та 2,9% - із МДМК ІІІ ст), 29,5% - із АХЛШ (в тому числі 82,6% із множинними АХЛШ та 65,2% - із поперечно розміщеними АХЛШ), 19,4% - із ПТК (усі діти із наявністю трансклапанної регургітації), 21,1% - із ІДЛА, 16,7% - із ДКА, 41,2% - із АnaСВ та 53,6% - із поєднанням ПМК (МДМК) та АМШП.

Таким чином, несприятливими варіантами МАРС щодо розвитку виражених дезадаптивних змін можна вважати ПМК і МДМК ІІ-ІІІ ступеня та їх поєднання з АМШП, наявність множинних АХЛШ (з наявністю поперечно розміщених АХЛШ із прикріпленням до МШП), пролапси клапанів із вираженою трансклапанною регургітацією, АnaСВ, ІДЛА з ознаками легеневої гіпертензії.

У дітей з вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС верифіковано значне наростання показників світлосуми спонтанної хемілюмінесценції (Sсхл) та амплітуди швидкого спалаху індукованої іонами заліза хемілюмінесценції (hFe2+) (рN<0,001), що свідчить про виражену активацію ПОЛ. Поза тим, виявлено неефективність АОЗ, що проявлялася вірогідним зростанням показника світлосуми індукованої іонами заліза хемілюмінесценції (SFe2+) (рN<0,001) та активності каталази сироватки крові (рN<0,001) при достовірному зниженні показника латентного періоду індукованої іонами заліза хемілюмінесценції (τ) та рівня церулоплазміну (рN<0,001). В той же час, показники холестерину та загальних β- ліпопротеїдів у обстежених із МАРС становили (5,31±0,08) ммоль/л та (43,64±0,67) ммоль/л, відповідно. При цьому вони хоч і перевищували аналогічні показники у здорових дітей, втім ця різниця не була вірогідною. Такий дисбаланс в системі ПОЛ/АОЗ при відносно стабільних показниках загального ліпідного спектру призводить до значного напруження обмінних процесів у дітей із МАРС.

В процесі дослідження визначено високий рівень ЕТ-1 у пацієнтів із МАРС (рN<0,001) при вірогідному зниженні (рN<0,01-0,001) рівня як ендотеліального нітриту, так і загального нітриту та нітрату плазми (табл.1).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Таблиця 1*  Рівень ЕТ-1, ендогенного нітриту (NO), загального нітриту (NO2-) та загального нітрату (NO3-) у здорових та дітей із мікроаномаліями розвитку серця | | | |
| (М±m) | | | |
| Показник | Здорові | Діти із МАРС | РN |
| ЕТ-1, пг/мл | 7,32±0,96 | 16,38±0,71 | р<0,001 |
| NO, мкмоль/л | 3,71±0,29 | 0,43±0,05 | р<0,001 |
| NO2-,мкмоль/л | 38,14±4,31 | 19,86±2,16 | р<0,001 |
| NO3-,мкмоль/л | 34,43±4,29 | 19,43±2,13 | р<0,01 |
| Примітка | РN- вірогідність різниці показника по відношенню до величин у здорових | | |

Можна передбачити, що за наявності МАРС має місце генетично детермінований функціональний дефект ендотелію, що поглиблюється потужним патогенним впливом за умов супутньої ВД та призводить до зниження продукції ендотеліального NO, зростання продукції ЕТ-1 та активності процесів ПОЛ, створюючи тим самим метаболічний субстрат для розвитку ЕД. Саме тому, незважаючи на нормальний рівень ліпопротеїнемії, у дітей із дезадаптивним варіантом МАРС ризик клінічного прогресування, розвитку ускладнень та нозологічної трансформації є доволі високим.

Аналіз рівня VEGF у обстежених із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС показав його вірогідне зростання. Так, рівень VEGF у дітей із ДСТС становив (286,7±11,9) пг/мл проти (158,3±14,7) пг/мл у їх здорових однолітків (рN<0,001). Оцінка отриманих результатів та вивчення літературних даних дозволяють стверджувати, що при МАРС зростання рівня VEGF, ЕТ-1 та супероксидних радикалів є метаболічною передумовою судинного ремоделювання (О.Б. Дин­ник і співавт., 2004; С.Н. Поливода і співавт., 2004).

Визначення рівня стрес-реалізуючих гормонів у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС виявило вірогідне зниження рівня кортизолу (рN<0,001) при помірному підвищенні рівня АКТГ (рN<0,05) (табл. 2).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Таблиця 2*  Рівень АКТГ та кортизолу у здорових та дітей  із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС  (М±m) | | | |
| Показник | Здорові | Діти із МАРС | РN |
| АКТГ, пг/мл | 74,8±4,8 | 90,5±5,3 | р<0,05 |
| Кортизол, нг/мл | 115,4±7,8 | 79,6±4,5 | р<0,001 |
| Примітка | РN- вірогідність різниці показника по відношенню до величин у здорових | | |

Такий дисбаланс в системі стрес-реалізуючих факторів свідчить про значну дезадаптацію організму дітей із МАРС до дії стресогенних чинників, та може вказувати на синдром „виснаження наднирникових залоз” з неадекватністю адаптивних реакцій на рівні як центральних, так і периферичних ланок.

Ґрунтуючись на даних літератури та враховуючи отримані нами результати, сформована схема нейрогуморальних та метаболічних передумов розвитку дезадаптації при МАРС, яка пояснює розвиток патологічної реакції ССС на стрес- навантаження та обмеження адаптивного діапазону у дітей із ДСТС **(**рис.1).

Проведене морфологічне дослідження у дітей із МАРС встановило наявність певних патоморфологічних змін судинної стінки. Типовим було ремоделювання судинної стінки артерій еластичного та м’язово-еластичного типу у вигляді фіброзно-еластичної гіперплазії інтими, зменшення просвіту судин, збільшення екстрацелюлярного матрикса, а також збільшення колагена з відносним зменшенням вмісту еластичних волокон. Крім того, відзначали локальний еластоліз внутрішньої еластичної мембрани судин м’язово-еластичного типу, вогнищевий лізис мембрани із накопиченням глікозаміногліканів та утворенням псевдокист середньої оболонки артерій еластичного типу. Властивим для венозних судин було стоншення субендотеліального шару та відповідне зростання судинного просвіту. Цілком ймовірно, що таке ремоделювання судин на початкових етапах розвивається як адаптивний процес, однак надалі відбувається поглиблення судинної патології, що визначає характер перебігу і клінічні прояви МАРС. Зокрема, збільшення жорсткості аорти і її розширення, стоншення і фрагментація зовнішньої еластичної мембрани судин змінюють “фактор розтяжимості”, що визначає діастолічні властивості стінки судин і може бути предиктом дисфункції міокарда.

На одному із етапів дослідження нами розроблено математичну модель, створено індивідуальний алгоритм прогно­зу­вання і визначено ряд факторів ризику розвитку виражених дезадаптивних змін у дітей із МАРС. Найсуттєвішими із них вважаємо: малу масу тіла при народженні, наявність вегетативних кризів у анамнезі, високий рівень тривожності, зменшення тривалості нічного сну, зміну добового профілю АТ, зростання об’ємних парамертів ЛШ, зниження толерантності до ФН, високу частоту госпіталізації за основним захворюванням. При обстеженні дитини із МАРС визначаються значення прогностичних показників і розраховується сума прогностичних коефіцієнтів, яка порівнюється з порогами, при перевищенні яких виноситься рішення про високий ризик розвитку дезадаптивних змін, що дозволяє вчасно віднести дитину до групи ризику і розробити індивідуальний план лікувально-профілактичних заходів. Точність прогнозування склала 94%.

Дані результати покладено в основу розробки профілактичних заходів, призначення немедикаментозного лікування та вибору медикаментозних середників для оптимізації лікування дітей із МАРС (рис. 2). Так, дітям із нормальним рівнем адаптації давали рекомендації загальнорежимного характеру (режим дня, праці та відпочинку; оптимізація харчування та фізичної активності), проводили санацію хронічних вогнищ інфекції, за показаннями призначали фізпроцедури, масаж, ЛФК. Необхідність призначення медикаментозних середників у дітей цієї категорії пацієнтів була спорадичною і обмежувалася, в основному, заспокійливими засобами природного походження.

**ДЕЗАДАПТАЦІЯ ДО ФІЗИЧНИХ І ЕМОЦІЙНИХ НАВАНТАЖЕНЬ**

**Патологічна реакція серцево- судинної системи**

**Активація симпатико- адрена­лової системи**

**Гіпоталамо-гіпофізарна**

**домінанта**

Порушення синхронності дозрівання ядер гіпоталамуса

Стійке підвищення продукції одного, або декількох гормонів

Гіперстимуляція периферичних залоз

Гіпер-, гіпофункція наднирників та щитовидної залози

Дисбаланс статевих стероїдів

**Генетичні детермінанти**

- зміни психоемоційного та вегетативного статусу;

- порушення обміну колагену;

- зростання рівня VEGF;

- формування метаболічних змін;

- анатомо- фізіологічні і біохімічні особливості серця і судин

Утворення активних форм кисню

Ініціація ПОЛ

Зміни клітинних мембран

**Ланцюг метаболічних зрушень**

Порушення функції ендотелія

Порушення всіх видів обміну

Рис. 1 Основні патогенетичні ланки розвитку дезадаптації у дітей із мікроаномаліями розвитку серця

Вираженість дезадаптивних змін

Нормальний рівень адаптації

*Поліклінічний етап:*

- оптимізація режиму дня, праці і відпочинку (денний сон- 40-60 хв, нічний- 8-9 год, ранкова зарядка, прогулянки, обмеження часу роботи із РС та перегляду ТV передач);

- оптимізація фізичної акти­вності (уникати надмірних статичних та динамічних навантажень; рухові види спорту: плавання, велоспорт, лижі, ковзани);

- оптимізація харчування із врахуванням вихідного вегетативного тонусу і рівня артеріального тиск;

- санація вогнищ хронічної інфекції

Виражені дезадаптивні зміни

*Стаціонарний етап:* загальнорежимні за­ходи; ЛФК, масаж, фізпроцедури із враху­ванням вихідного вегетативного тонусу

Медикаментозна терапія

*Поліклінічний етап:* тривала поєднана терапія еналаприл + кратал + АТФ-ЛОНГ (схема)

ЕНАЛАПРИЛ

0,05 мг/кг/дб ч-з 12 год

Курс- 20-25 днів

*Покази:-зниження то­лерантності до ФН;*

*- висока варіабель­ність АТ (зміна добо­во­го про­фі­лю); -схиль­ність до АГ; - систо­лі­ч­на (діастолічна) дис­функція ЛШ*

КРАТАЛ

½- 1 т ч-з 8 год

Курс- 20-25 днів

*Покази: -виражені проя­ви вегетативної дис­регуляції; - доміну-ван­ня цефалічного ко­мпо­нента; - аритмія; -транзиторна діасто­лічна дисфункція.*

АТФ-ЛОНГ

0,01 (0,02) г ч-з 8 год

Курс- 20-25 днів

*Покази: - виражений цефал-*

*г­ічний (кардіалгічний) синд­роми; - аритмія; - виражена активація ПОЛ; - відсутня чи мінімальна дисфункція лівого шлуночка.*

*Стаціонарний етап*

Рис. 2 Алгоритм диференційованої лікувальної тактики у дітей із мікроаномаліями розвитку серця

Комплекс лікування дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС включав медикаментозні середники. В залежності від виявлених на ІІ та ІІІ етапах роботи клініко-функціональних, нейрогуморальних та метаболічних змін діти були розподілені на групи наступним чином: І (19 пацієнтів) - діти із проявами систолічної та діастолічної дисфункції міокарда, наявністю АГ чи зміною добового профілю АТ (типу non-dipper чи night-peaker) отримували на фоні стандартної терапії інгібітор АПФ еналаприл (фармфірма “Здоровье”); ІІ (31 дитина) – із вираженими змінами вегетативного гомеостазу, високим рівнем тривожності та явищами ЕД поєднували прийом стандартної терапії із краталом (виробництва Борщагівського хімфармзаводу, Україна); ІІІ (32 пацієнти) - із прявами аритмічного синдрому, вираженими дисметаболічними змінами на ЕКГ та дисбалансом в системі ПОЛ/АОЗ на фоні стандартної терапії отримували АТФ-ЛОНГ (виробництва Борщагівського хімфармзаводу, Україна); ІV (29 дітей) - група порівняння. В групу порівняння входили пацієнти, що отримували стандартну терапію.

Еналаприл призначався в дозі 0,05 мг/кг/добу. Ця доза була розподілена на два прийоми (через 12 годин). Комбінований препарат кратал застосовували в дозі ½-1 таблетка двічі на день. АТФ-ЛОНГ призначали сублінгвально по ½-1 таблетці тричі на добу. Курс терапії складав 20- 25 днів.

Окрім медикаментозних середників лікування в усіх групах включало режим дня, праці та відпочинку (з достатньою тривалістю нічного сну та денного відпочинку), ЛФК (в щадячому, а при хорошій переносимості - у загальному режимі), фізіотерапевтичні процедури, масаж, санацію хронічних вогнищ інфекції.

Застосування стандартної терапії в поєднанні із еналаприлом індукувало значне зменшення кардіалгічного (Р=0,99) та вегетативного синдромів (Р=0,96). У 60,0% обстежених стабілізувався АТ (відмічали зниження вихідного підвищеного тиску та зменшення його лабільності) (Р=0,96). Діти, які приймали місячний курс еналаприлу, відмічали покращення загального самопочуття та настрою, зменшення втомлюваності (Р=0,99), зростання працездатності, підвищення толерантності до ФН. У 54,5% пацієнтів, що поряд із стандартною терапією вживали еналаприл, стабілізувався психоемоційний стан (Р=0,95).

Прийом краталу супроводжувався зменшенням тривалості та інтенсивності цефалгій (Р=0,99), нівелюванням проявів кардіалгічного (Р=0,99) та аритмічного (Р=0,98) синдромів у переважної більшості пацієнтів. Доволі вагомим виявився і регрес вегетосудинних розладів (зникли чи значно зменшилися відчуття незадоволення вдихом (Р=0,99), задишка у відповідь на емоційне навантаження (Р=0,99), головокружіння (Р=0,99), відчуття шуму і пульсації у вухах (Р=0,96), відчуття парестезій (Р=0,96)). Використання такого медикаментозного підходу призвело до стабілізації АТ (зменшення його лабільності) у більшості обстежених (Р=0,96). Більше того, спостерігали виражену позитивну динаміку психоемоційного стану пацієнтів. Так, 75,0% дітей відзначали зменшення надмірної тривожності, 72,7% - психоемоційної лабільності, у 77,8% пацієнтів зникли нічні жахітливі сновидіння.

Застосування у складі поєднаної терапії АТФ-ЛОНГ супроводжувалося вираженим регресом кардіалгічного (Р=0,99) та, особливо, аритмічного синдромів (Р=0,99). Так, відчуття серцебиття зникло (чи зменшилося) у 81,0%, перебоїв в роботі серця - у 71,4% пацієнтів, що приймали таку терапію. В кінці лікувального курсу діти відзначали покращення психоемоційного стану та настрою (Р=0,93), зростання толерантності до ФН (Р=0,99).

Вивчення стану тонусу ВНС за даними опитувальників та показників об’єктивного дослідження вегетативного статусу показало його нормалізацію щодо вихідного у 65,5% пацієнтів, що приймали стандартну терапію, 73,7% - стандартну терапію в поєднанні із еналаприлом, 83,9% - із краталом та 68,7% - у поєднанні із АТФ-ЛОНГ. Оцінка вегетативного тонусу після проведеного лікування встановила зменшення частки дітей із переважанням впливу симпатичної регуляції на діяльність ССС. У всіх групах хворих після курсу терапії мало місце підвищення адаптивних можливостей коливань ритму і регрес напруження регуляторних систем організму, що забезпечують вегетативний гомеостаз організму. Показовим в цьому плані виявився медикаментозний підхід із застосуванням краталу на тлі стандартної терапії. Так, частки дітей із симпатикотонією, ейтонією та парасимпатикотонією в результаті такого лікування склали 32,3%, 38,7% та 29,0% проти 77,4%, 16,1% та 6,5% до початку лікування, відповідно. При цьому показник ІН Баєвського у дітей із МАРС в кінці курсу стандартної терапії у поєднанні з краталом становив (71,2±2,13) відн.од. проти (86,7±2,07) відн.од. до початку лікування (р<0,001).

Відзначали і об’єктивну стабілізацію психологічного стану обстежених із МАРС. Так, кількість дітей із сприятливим станом щодо настрою під впливом лікування еналаприлом зросла на 52,6%. Поза тим, відзначали індуковане такою терапією зменшення частки дітей із високим рівнем особистісної та реактивної тривожності з 63,2% до 36,8% та реактивної тривожності з 68,4% до 31,6% до і після закінчення лікувального курсу, відповідно. Кратал здійснював практично рівномірний потенціюючий вплив як на самопочуття, так і на активність та настрій. Більше того, під впливом лікування стандартною терапією із краталом частка дітей із високим рівнем особистісної тривожності зменшилася на 45,2%, а із високою реактивною тривожністю - на 48,4%. Включення у терапевтичний комплекс АТФ-ЛОНГ індукувало, насамперед, оптимізацію самопочуття та активності пацієнтів. Так, позитивна динаміка частки пацієнтів із сприятливим станом щодо самопочуття становила 55,0%, а щодо активності - 50,0%.

Позитивна клінічна динаміка проявів дезадаптації у дітей із МАРС супроводжувалася й регресом певних ЕКГ-змін. Так, лікування еналаприлом призвело до зменшення порушень процесів реполяризації у 57,9%, регресу підвищеної біоелектричної активності міокарда - у 36,8%, нормалізації інтервалу QT- у 31,6% пацієнтів. В той же час, кількість дітей із суправентрикулярною екстрасистолією під впливом лікування стандартною терапією із еналаприлом зменшилася від 31,6% до 15,8%, синусовою тахікардією - від 36,8% до 10,5%. В результаті проведеного курсу лікування краталом спостерігали покращення процесів реполяризації у 59,1%, нормалізацію серцевого ритму (усунення тахікардії, брадикардії, суправентрикулярної екстрасистолії - у 54,5%, 66,6% та 33,3% пацієнтів, відповідно), нівелюваня феномену вкороченого РQ - у 42,9% та подовження інтервалу QT - у 37,5% дітей. Застосування АТФ-ЛОНГ призвело до оптимізації метаболізму міокарда, про що свідчить нормалізація процесів реполяризації у 69,6% пацієнтів, зменшення кількості дітей із подовженим інтервалом QT від 25,0% до 12,5% та вкороченням інтервалу PQ - від 21,9% до 12,5%. Більше того, відмічали індуковане прийомом АТФ-ЛОНГ зростання зниженого до початку лікування вольтажу ЕКГ у 37,5%, пригнічення активності суправентрикулярних ектопічних вогнищ - у 50,0%, зменшення чи зникнення синусової тахікардії - у 63,6% та покращення атріовентрикулярної провідності - у 42,9% пацієнтів цієї групи.

Під впливом лікування відзначали істотне покращення мозкового кровоплину. Так, прийом еналаприлу супроводжувався вірогідним зниженням (р<0,02) показника тривалості анакроти (α) і, як наслідок, тенденцією до зменшення анакротичного індекса (α/Т) (р<0,05), чіткою тенденцією до зниження показника ДКІ (р>0,05). За даними ТКДГ застосування стандартної терапії із еналаприлом призвело до покращення кровоплину по мозкових артеріях у 36,8%, зменшення їх вазоспазму - у 57,9% та нівелювання міжпівкульової асиметрії - у 31,6% дітей цієї групи. Застосування краталу призвело до достовірного зростання РІ, показник якого в кінці лікувального курсу становив (1,66±0,04) у.о. проти (1,50±0,05) у.о. до початку терапії (р<0,02), зниження показника ДКІ, зменшення ознак центрального та периферичного венозного стазу та артеріовенозної дистонії у третини, внутрішньочерепної гіпертензії - у 52,6%, покращення кровообігу по хребцевій артерії - у 46,2%, зменшення вазоспазму у басейнах мозкових артерій - у 40,9% обстежених. В результаті застосування АТФ-ЛОНГ спостерігали тенденцію до зростання показника РІ (р>0,05), зменшення показника α (р>0,05) та зниження ДКІ (р>0,05). Зміни при проведенні ТКДГ стосувалися зменшення артеріального вазоспазму (особливо в системі артеріол) у 28,6% та проявів артеріовенозної дистонії - у 26,7% пацієнтів, що приймали таку терапію.

Важливим вважали вплив обраних для дослідження медикаментозних технологій на рівень АТ та особливо його ДВ. Так, включення у лікувальний комплекс еналаприлу призвело до оптимізації рівнів як САТ, так і ДАТ, вірогідно зменшилися середньодобові показники ДВ САТ (р<0,001) та ДВ ДАТ (р<0,001). Застосування краталу дозволило стабілізувати добовий ритм АТ при незначному зниженні значень як систолічного, так і діастолічного його рівнів. Більше того, за даними ДМАТ відмічено, що кратал, корегуючи рівні САТ та ДАТ, сприяв створенню нормальних профілів АТ, стримуючи як його збільшення, так і надмірне зниження, особливо в нічні години (р<0,05). Не менш важливим ефектом терапії краталом було вірогідне зниження ДВ САТ (р<0,01). Прийом АТФ-ЛОНГ характеризувався тенденцією до нормалізації рівнів САТ та ДАТ та оптимізації добових профілів АТ. Максимально вираженим був вплив такого лікування на показники ДВ САТ (р<0,01). Побудова ряду переваг виявила наступний розподіл ефективності різних видів лікування щодо корекції ДВ САТ: еналаприл = кратал > АТФ-ЛОНГ = стандартна терапія.

Показовим виявився вплив застосованої медикаментозної терапії і на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки. Так, при прийомі еналаприлу відмічали вірогідне зниження КСІ та КДІ (р<0,01) та значне покращення скоротливої спроможності ЛШ. ФВ ЛШ, складаючи до лікування (63,7±1,1)%, під впливом еналаприлу зросла на 6,5%, досягнувши показника, властивого здоровим (рN>0,2). В динаміці спостерігали також вірогідне (р<0,01) зменшення діаметру ЛП та нормалізацію товщини МШП. За даними доплер-ЕхоКГ відзначили оптимізацію співвідношення швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ (VЕ/VА), вірогідне зростання показника DE та достовірне зниження показників EF, РНТ та IVRT (р<0,01). Застосування краталу призвело до вірогідного зменшення КСІ та КДІ (р<0,05), покращення його скоротливої спроможності та зменшення діаметру ЛП. В той же час, відмічали зростання показника DE (р<0,02), зниження показника РНТ (р<0,01) та тенденцію до зменшення показника IVRT. Під впливом терапії краталом відмічали також регрес (р<0,05) швидкості пізнього наповнення ЛШ та, як наслідок, зростання показника відношення швидкостей наповнення (VЕ/VА). Відзначали вірогідне зниження (р<0,05) показників КДІ та КСІ і при застосуванні АТФ-ЛОНГ. При цьому, мало місце зростання показника DE та співвідношення VЕ/VА, тенденція до зниження показника РНТ (р>0,05) та вірогідне зниження показника EF (р<0,05). Побудова ряду переваг виявила наступний розподіл ефективності різних видів лікування щодо корекції ДД (за показником VЕ/VА): еналаприл = кратал > АТФ-ЛОНГ = стандартна терапія.

Зростання толерантності до ФН у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС в результаті проведеної фармакотерапії проявлялося, насамперед, зменшенням суб’єктивних проявів під час виконання проб, більш адекватною гемодинамічною реакцією, мінімізацією супутніх ЕКГ-змін, зменшенням тривалості відновного періоду та вірогідним зростанням показника ЗЗД у всіх групах хворих. Так, показник ЗЗД після курсу традиційного лікування із еналаприлом становив (125,9±1,9) с проти (118,7±2,0) с до початку лікування (р<0,02), традиційного лікування із краталом - (126,7±2,0) с проти (117,3±2,1) с (р<0,01), відповідно, та традиційного лікування із АТФ-ЛОНГ - (126,5±1,9) с проти (118,1±2,0) с (р<0,01) до та після лікування, відповідно. За результатами комплексного стрес-тесту під впливом лікування усіма медикаментозними технологіями зросла частка дітей із високою толерантністю до стресу (рис. 3).



Рис. 3 Динаміка частки пацієнтів із МАРС з високим рівнем толерантності до стресу в результаті лікування (за даними комплексного стрес-тесту)

Таким чином, під впливом застосування обраних медикаментозних технологій спостерігали оптимізацію функціонального стану ССС у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС. Відзначали індуковане медикаментозною терапією зменшення вираженості ЕКГ-змін, покращення основних параметрів церебрального кровоплину, зменшення проявів ЕД, оптимізацію добових профілів АТ та їх варіабельності, опосередкований позитивний інотропний ефект, та, як результат, покращення систолічної та діастолічної функцій ЛШ, зростання толерантності пацієнтів до ФН.

Окрім того, застосування медикаментозної терапії індукувало оптимізацію співвідношень в системі ПОЛ/АОЗ. Найбільш вдалим виявилося застосування АТФ-ЛОНГ, що зумовило зниження показників Sсхл від (32,71±1,49) імп/сек до (21,84±1,57) імп/сек (р<0,001) та hFe2+ - від (76,45±1,98) ум.од. до (42,59±2,02) ум.од. (р<0,001), що свідчить про пригнічення прооксидантної активності. Поза тим, під впливом такої терапії відзначали і активацію АОЗ, а саме: достовірне зростання показника τ (р<0,001) та рівня церулоплазміну (р<0,02), вірогідне зниження показника SFe2+ (р<0,05). Під впливом лікування еналаприлом, в основному, відбувалося значне пригнічення ПОЛ при помірній активізації АОЗ. Про це свідчить, насамперед, вірогідне зниження показників Sсхл (р<0,001) та hFe2+ (р<0,001), достовірне зростання показника τ (р<0,001) та рівня церулоплазміну (р<0,05). Ефективність застосування краталу проявлялася, в основному, потенціюванням активності АОЗ при мінімальному впливі на стан ПОЛ. Зокрема, відзначали зростання показника τ (р<0,001) та рівня церулоплазміну (р<0,05) при одночасному зменшенні показників SFe2+ (р<0,01) та hFe2+ (р<0,05).

Встановлено, що проведення медикаментозної терапії в кожній із груп обстежених супроводжувалося вірогідним зниженням рівня ЕТ-1. Найбільш вагомої позитивної динаміки вдалося досягнути шляхом застосування еналаприлу. Так, показник ЕТ-1 складаючи до лікування (16,21±0,99) пг/мл, в кінці медикаментозного курсу із застосуванням еналаприлу становив (10,27±0,97) пг/мл (р<0,001). Побудова ряду переваг виявила наступний розподіл ефективності лікування щодо корекції рівня ЕТ-1: еналаприл > кратал = АТФ-ЛОНГ = стандартна терапія у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС.

Включення у терапевтичний комплекс еналаприлу супроводжувалося вірогідним (р<0,02) зростанням як ендотеліальної фракції NO, так і рівнів загального нітриту та нітрату. Застосування краталу та АТФ-ЛОНГ виявилося найбільш ефективним щодо корекції рівня ендотеліального NO (р<0,01).

Вивчення впливу включених у дослідження медикаментозних технологій на рівень VEGF показало можливість його ефективної корекції під впливом поєднання стандартної терапії із еналаприлом та стандартної терапії із АТФ-ЛОНГ. Рівень VEGF в кінці вказаних медикаментозних курсів склав (228,8±14,9) пг/мл та (237,2±15,2) пг/мл, відповідно, проти (287,3±15,1) пг/мл та (288,1±15,8) пг/мл, відповідно, до початку лікування (р<0,02); (р<0,05). Втім навіть отримані в результаті показники VEGF все ще перевищували відповідний у здорових. Така резистентність VEGF до терапії може вказувати на генетично детерміноване зростання рівня пептиду у дітей із МАРС та його важливу роль у генезі більшості клініко-функціональних та морфологічних змін, притаманних цій нозології.

Таким чином**,** отримані дані вказують на ефективність апробованих медикаментозних технологій щодо корекції молекулярних механізмів ЕД у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС. Застосування кожного із них в тій чи іншій мірі призвело до оптимізації синтетичної функції ендотелію та встановлення балансу вазоконстрикторних (зменшення рівня ЕТ-1 та кількості гідроперекисів) та вазодилятаторних (зростання рівня основних метаболітів NO) субстанцій, вплинуло на рівень VEGF, що є метаболічною основою покращення судинно-рухової функції ендотелію та зменшення проявів ЕД.

Застосування медикаментозної терапії у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС призвело до зростання адаптивних можливостей до дії стресогенних чинників шляхом стабілізації співвідношень в системі стрес-реалізуючих факторів. Так, показник кортизолу складаючи до лікування із застосуванням еналаприлу (79,1±6,4) нг/мл, в кінці медикаментозного курсу становив (99,3±6,2) нг/мл (р<0,05). Включення у терапевтичний комплекс краталу призвело до вірогідного зниження рівня АКТГ та зростання показника кортизолу (р<0,05). Більше того, отримані в результаті лікування усіма медикаментозними підходами показники кортизолу та АКТГ у пацієнтів із МАРС практично зрівнялися із таким, визначеним у їх здорових однолітків. Побудова ряду переваг виявила практично однакову ефективність різних медикаментозних технологій щодо корекції рівня кортизолу у дітей із МАРС: еналаприл = кратал = АТФ-ЛОНГ = стандартна терапія.

В рамках дослідження проведене також тривале 4-річне спостереження за перебігом МАРС у 47 дітей із ДСТС. В групу тривалого спостереження ввійшли 14 дітей із ПМК, 9 - із МДМК, 7 - із ПТК, 5 - із ІДЛА та 12 - із АХЛШ. Поза тим, група тривалого спостереження включала 15 дітей із вираженими дезадаптивними змінами, 23 - із нормальним рівнем адаптації та 9 - із максимально вираженими дезадаптивними змінами (наявність 7 і більше критеріїв дезадаптації). Останнім в рамках спостереження проводився річний курс комплексної терапії еналаприлом, краталом та АТФ-ЛОНГ за розробленою нами схемою: еналаприл + АТФ-ЛОНГ + кратал (20-25 днів), через 2 місяці три місячні курси прийому краталу та АТФ-ЛОНГ з міжкурсовою перервою тривалістю в 2 місяці.

Диспансерний нагляд за пацієнтами, що ввійшли у групу тривалого спостереження, проводився у режимі активних візитів у заздалегідь призначені терміни (як правило 1 раз у 3 місяці) або при погіршенні стану пацієнтів. Усім дітям були розроблені індивідуальні програми з лікувального харчування (із врахуванням стану вегетативного тонусу, рівнів АТ та наявності проявів синдрому генералізованої ДСТ) (А.А. Курочкин и соавт., 1999; Т.И. Кадурина, 2000; Л.В.Царегородцева, 2003; О.Н. Сивякова и соавт., 2006) та комплекси фізичних вправ, які рекомендували використовувати в якості ранкової зарядки. В індивідуальному порядку рекомендували дітям заняття певним видом спорту, чи, навпаки, обмеження ФН.

Слід зазначити, що перебіг захворювання у пацієнтів, включених у групу тривалого спостереження, значно відрізнявся і визначався не лише вихідним ступенем вираженості дезадаптивних змін, але й станом мікросоціального оточення дитини та рівнем самодисципліни (бажання та здатність дотримуватися отриманих рекомендацій).

На загал, тривале спостереження за пацієнтами із МАРС дозволило виділити певну циркадність у перебігу захворювання. Так, погіршення стану у більшості дітей відзначали восени та навесні, що самі діти та їх батьки чітко пов’язують із наростанням інтенсивності шкільних навантажень та вираженою мінливістю метеоумов. Часто пацієнти відзначали погіршення стану після перенесених інтеркурентних захворювань (ГРВЗ, загострення хронічних захворювань, тощо).

В процесі спостереження чітко відзначали прогресування основних клінічних проявів та частоти їх маніфестації при досягненні дітьми пубертатного віку. Причому такі тенденції були притаманні дітям як із нормальним рівнем адаптації, так і з вираженими дезадаптивними змінами. Більше того, у 5 із 23 дітей із вихідним нормальним адаптивним діапазоном з віком відзначали зростання вираженості дезадаптивних змін, що вимагало зміни як режиму диспансерного нагляду, так і підходу до медикаментозної терапії.

Крім того, в процесі спостереження за дітьми із МАРС відзначали наростання ступеня пролабування клапанів, їх міксоматозної дегенерації, зростання діаметру аV- кільця та відповідного рівня трансклапанної регургітації у 6 із 30 пацієнтів (20,0%), наростання ступеня дилатації легеневої артерії та пов’язаної із нею легеневої гіпертензії у 1 із 5 обстежених (20,0%), появу чи наростання ознак дисфункції ЛШ у 14 із 47 пацієнтів (29,8%). Такі зміни вимагали медикаментозної корекції, яка у індивідуальному порядку підбиралася кожному пацієнту і включала як елементи стандартної терапії, так за показаннями призначення еналаприлу, краталу та АТФ-ЛОНГ.

Одразу слід зазначити, що віддалені наслідки застосування річного курсу поєднаної терапії еналаприлом, краталом та АТФ-ЛОНГ виявилися доволі показовими. Так, із 9 дітей, що отримали поєднане лікування, впродовж проведеного 4-річного спостереження повторний курс такої терапії був призначений лише 2 пацієнтам (22,2%), незважаючи на те, що у всіх дітей цієї групи були максимально вираженими дезадаптивні зміни. Більше того, у жодного із цих дітей не відзначали наростання морфометричного ступеня вираженості серцевої мікроаномалії.

Підсумовуючи викладені результати, необхідно вказати, що запропонований підхід до лікування дітей із МАРС із врахуванням ступеня дезадаптивних змін та включенням до лікувального комплексу дітей із вираженими дезадаптивними змінами еналаприлу, краталу та АТФ-ЛОНГ дозволяє оптимізувати лікування та попередити прогресування основних структурно-метаболічних змін, притаманих ДСТС у більшості пацієнтів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми педіатрії шляхом формування сучасної системи діагностики, встановлення нових клініко-функціональних критеріїв, визначення факторів ризику та розробки моделі прогнозування розвитку дезадаптації у дітей із МАРС, створення алгоритму профілактичних заходів та диференційованого лікування із урахуванням вираженості дезадаптивних змін.

1. Розвиток ДСТС у дітей характеризується прогресуванням і поглибленням основних структурно-функціональних зрушень з віком та формуванням максимально виражених дезадаптивних змін в пубертатному віці. Найбільш поширеними серед дітей Івано-Франківської області є ПМК та АХЛШ, які склали 13,9% та 16,0% серед усіх обстежених, відповідно.
2. Клінічні прояви МАРС у дітей характеризуються вираженою варіабельністю, детермінованою видом ДСТС. Кардіалгічний синдром найбільш притаманний дітям із ПМК та МДМК, аритмічний - із АХЛШ, ПТК та ІДЛА, вегетативний - властивий в тій чи іншій мірі всім обстеженим із МАРС.
3. У пацієнтів із МАРС має місце синдром ВД із переважанням тонусу симпатичної ланки ВНС та відносною збалансованістю міжсистемних взаємодій. Таким дітям властива знижена вегетативна реактивність із переважанням парадоксального типу реагування, недостатнє вегетативне забезпечення діяльності на тлі зниження загальної ВСР із чітким переважанням симпатичної сегментарної ланки та зниженням домінуючої ролі церебральних ерготропних впливів, що зумовлює напруження регуляторних та адаптаційних систем організму. Стан вегетативного гомеостазу у дітей визначається варіантом МАРС та зумовлює тип гемодинаміки.
4. Пацієнтам із ДСТС притаманні зміни у психологічному статусі. Найбільш несприятливий стан щодо самопочуття властивий дітям із АХЛШ, МДМК та АМШП. У дітей із ІДЛА максимально виражені негативні тенденції щодо активності. Несприятливий стан щодо настрою найбільш типовий для дітей із ДКА та АnaСВ, а щодо активності та настрою поспіль - для пацієнтів із ПМК та МДМК. Високий рівень особистісної тривожності визначено у 63,1%, реактивної - у 67,0% пацієнтів із МАРС.
5. У дітей із МАРС мають місце виражені дисциркуляторні зміни в системі артеріального та венозного басейнів, прояви систолічної та діастолічної дисфункції міокарда. Дітям із ДСТС властива судинна дистонія на тлі зміненої ригідності судинної стінки. Зміни тонічних властивостей судин особливо виражені в системі мікроциркуляції і стосуються, насамперед, зростання тонусу артеріол при вираженій гіпотонії венул. Виявлення венозної дисциркуляції у дітей із ДСТС особливо важливе з позицій ранньої, превентивної діагностики, так як венозні судини мають меншу резистентність до патогенного впливу та менш інтенсивний кровоплин. Пацієнтам із ПМК, МДМК та АМШП найчастіше властивий гіпокінетичний, а із ДКА та АnaСВ - гіперкінетичний тип гемодинаміки.
6. Перебігу МАРС у дітей властиві прояви ЕД у вигляді зростання рівня ЕТ-1, зменшення синтезу основних метаболітів NO та змін судиннорухової функції ендотелію. Прояви ЕД максимально виражені у пацієнтів із пролапсами клапанів та їх міксоматозною дегенерацією.
7. Дітям із МАРС властива висока реактивність кардіоваскулярної системи у відповідь на функціональні навантажувальні проби та високий ступінь напруження адаптаційних механізмів організму, зумовлений неповноцінністю фізіологічних механізмів, лімітуючих стресорні реакції, і надмірним зростанням адренергічного компоненту цієї реакції. Виникнення стрес-реактивної клінічної симтоматики частково зумовлене видом МАРС, що дозволяє диференційовано підходити до призначення діагностичних тестів з метою вчасної та адекватної діагностики притаманних їм вегетативних змін. Мінімальною толерантність до стресу є у обстежених із МДМК та при поєднанні ПМК (МДМК) із АМШП.
8. У дітей із ДСТС відбувається судинне ремоделювання, що полягає у фіброзно-еластичному потовщенні інтими судин, вогнищевому еластолізі внутрішньої еластичної мембрани, збільшенні екстрацелюлярного матрикса, а також в збільшенні колагена з відносним зменшенням вмісту еластичних волокон. Морфологічні зміни максимально виражені в артеріях еластичного і м’язово-еластичного типу та венах.
9. Розвиток виражених дезадаптивних змін у дітей із МАРС тісно пов’язаний з соціально-економічними та медико-біологічними факторами ризику. Розроблений алгоритм прогнозування можливості виникнення виражених дезадаптивних змін дозволить вчасно віднести дитину з МАРС до групи високого ризику по розвитку дезадаптації і застосувати відповідні лікувально-профілактичні заходи. Несприятливими варіантами МАРС щодо розвитку виражених дезадаптивних змін можна вважати ПМК та МДМК ІІ-ІІІ ступеня, наявність множинних АХЛШ (із наявністю поперечно розміщених АХЛШ із прикріпленням до МШП), пролапси клапанів із вираженою трансклапанною регургітацією, АnaСВ, ІДЛА із ознаками легеневої гіпертензії, поєднання ПМК (МДМК) із АМШП.
10. Оптимальним є підхід до лікування дітей із ДСТС із врахуванням ступеня вираженості дезадаптивних змін. Застосування комбінованого лікарського засобу кратал індукує ефективну корекцію клініко-функціональних зрушень, оптимізацію вегетативного та психологічного статусу, зменшення ДВ АТ, явищ гіпердинамічного синдрому та ЕД у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС.
11. Використання в лікувальному комплексі АТФ-ЛОНГ покращує функціональні характеристики ССС, корегує гемодинамічне забезпечення ФН і прояви ЕД, нівелює дію оксидантного стресу, чим зумовлює регрес клінічних проявів захворювання у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на фоні МАРС
12. Застосування тривалої комбінованої терапії із включенням до лікувального комплексу у пацієнтів із максимально вираженими дезадаптивними змінами на фоні МАРС краталу, АТФ-ЛОНГ та еналаприлу забезпечує стійкий регрес клінічних проявів захворювання, нормалізацію добового профілю АТ, зменшення ознак ЕД та судинного ремоделювання, оптимізацію функціональної спроможності міокарда та його метаболічного статусу, зростання толерантності до стрес-навантаження та розширення адаптивного діапазону у таких пацієнтів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оцінки клініко-функціональних зрушень та адаптивних можливостей ССС у дітей із МАРС доцільно в комплекс діагностичних методів включати навантажувальне тестування, цілодобове моніторування АТ, вивчення вегетативного та психологічного статусу.
2. Критерієм розподілу дітей із МАРС щодо визначення лікувально- профілактичної тактики слід вважати ступінь адаптивності ССС. Найсуттєвішими факторами ризику розвитку дезадаптивних змін є: зростання об’ємних показників ЛШ, ініціація систолічної (діастолічної) дисфункції міокарда, зниження толерантності до стресу, високий рівень реактивної тривожності, наявність вегетативних кризів, зміна добового профілю АТ та його висока ДВ.
3. Діти з МАРС із нормальним рівнем адаптації, як правило, не потребують призначення медикаментозних середників. Таким дітям (чи їх батькам) необхідно дати чіткі рекомендації щодо підтримання мікросоціального клімату (стосунки в сім’ї, школі), інтенсивності та характеру ФН (призначити індивідуально розроблений комплекс фізичних вправ, що повинен використовуватись дітьми в якості ранкової зарядки), лікувального харчування (із врахуванням вихідного тонусу ВНС). Комплексне медикаментозне лікування із включенням еналаприлу, краталу та АТФ-ЛОНГ показане дітям із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС.
4. Пацієнтам із МАРС із вираженими проявами вегетативної дисрегуляції, високим рівнем тривожності, домінуванням цефалічного компонента, наявністю аритмій та транзиторною ДД показане застосування краталу. Кратал застосовується в дозі ½-1 таблетка двічі на день. Курс терапії - 20-25 днів.

АТФ- ЛОНГ доцільно призначати дітям із МАРС при відсутній чи мінімальній дисфункції ЛШ, переважанні цефалічного, кардіалгічного та, особливо, аритмічного синдромів, зниженні активності та настрою пацієнтів, виражених дисметаболічних змінах на ЕКГ. АТФ-ЛОНГ застосовується в дозі ½-1 таблетка тричі на день Курс терапії - 20-25 днів.

Дітям із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС із проявами систолічної та діастолічної дисфункції, схильністю до АГ чи зміною профілю АТ (типу non- dipper чи night- peaker) в складі комплексної терапії рекомендовано застосування еналаприлу. Еналаприл призначається в дозі 0,05 мг/кг/дб в два прийоми (через 12 годин). З метою уникнення гіпотензивної реакції рекомендуємо дітям після прийому перших доз препарату залишатися у горизонтальному положенні впродовж 60-80 хвилин. Курс терапії - 25-30 днів.

1. На амбулаторному етапі у дітей із максимально вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС (наявність семи і більше критеріїв дезадаптації із обов’язковою наявністю ознак систолічної чи діастолічної дисфункції міокарда) рекомендується застосування тривалої курсової поєднаної терапії еналаприлом, АТФ-ЛОНГ та краталом у вказаних дозах за наступною схемою: еналаприл + АТФ-ЛОНГ + кратал (20-25 днів), через 2 місяці три місячні курси прийому краталу та АТФ-ЛОНГ з міжкурсовою перервою тривалістю в 2 місяці.
2. До лікування дітей із вираженими змінами психоемоційного стану на фоні МАРС слід залучати дитячих психологів. При виявленні у пацієнтів високого рівня тривожності слід знизити суб’єктивну значимість соматичної ситуації і перенести акцент на формування почуття впевненості в успіху лікування та видужанні (психотерапія, аутотренінг, зміна домінанти, фізіотерапевтичні процедури заспокійливої дії). Низька тривожність, навпаки, потребує підвищення уваги пацієнтів до виявлених психосоматичних змін і почуття відповідальності дитини за клінічну ефективність застосованої лікувальної технології (підвищення організованості (режимні заходи), чітке дотримання рекомендацій лікаря).
3. Всі діти із МАРС підлягають диспансерному нагляду. У пацієнтів із МАРС із задовільним рівнем адаптації та без помітного прогресування структурних змін диспансерний нагляд необхідно проводити двічі на рік (із реєстрацією ЕКГ та ЕхоКГ), а у дітей із вираженими дезадаптивними змінами на тлі МАРС - щоквартально (із реєстрацією ЕКГ кожні три місяці (чи при погіршенні стану) та контролем показників РеоЕГ, ТКДГ, ДМАТ, ЕхоКГ та навантажувальних тестів щопівроку). Діти із поєднаними МАРС повинні знаходитися під найбільш пильним диспансерним наглядом з метою профілактики та вчасної діагностики розвитку ускладнень (міокардіопатії).

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Cиноверська О.Б. Вегетативна дисфункція нервової системи у дітей з пролапсом мітрального клапана / О.Б. Cиноверська, І.П. Вакалюк, О.Л. Цимбаліста // Галицький лікарський вісник.- №3.- 2001.- С. 95- 96. (Здобувачем особисто зібрано та оформлено клінічний матеріал, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів).
2. Cиноверська О.Б. Особливості формуван­ня, перебігу і лікування нейроциркуляторної дистонії в підлітковому віці / О.Б. Синоверська, І.П. Вакалюк, Л.Я. Литвинець // Галицький лікарський вісник.- №1.- 2002.- С. 86- 89. (Здобувачем особисто прове­дено аналіз даних літератури, подано їх інтерпретацію).
3. Cиноверська О.Б. Функціональна дезадаптація за умов пролапсу мітрального клапана у дітей: шляхи метаболічної корекції / О.Б. Синоверська, І.П.Вакалюк, Л.Я. Литвинець // Буковинський медичний вісник.- 2002.- №2.- С. 174- 178. (Здобувачем особисто проведено збір, аналіз і узагальнення даних літератури).
4. Cиноверська О.Б. Пролапс мітрального клапана і вагітність /О.Б.Синоверська //Науковий вісник Ужгородського університету.- 2003.- Вип. 19.- С. 88- 91.
5. Cиноверська О.Б. Дисплазія сполучної тканини серця: морфо­логічний субстрат, теорії ґенезу / О.Б. Синоверська // Галицький лікарський вісник.- №2.- 2002.- С. 164- 166.
6. Cиноверська О.Б. Нейрогуморальні і метаболічні аспекти нейроциркуляторної дистонії підлітків / Л.Я. Литвинець, О.Б. Синоверська, І.П.Вакалюк // Український медичний альманах.- 2002.- №2.- С. 53- 56. (Здобувачем особисто прове­дено аналіз і узагальнення даних літератури).
7. Cиноверська О.Б. Динаміка спектральних показників варіа­бельності серцевого ритму у підлітків, хворих на нейроциркуляторну дистонію в процесі лікування засобами метаболічної терапії / Л.Я. Литвинець, І.П. Вакалюк, О.Б.Синоверська // Клінічна та експеримента­льна патологія.- 2003.- Т. ІІ, №1.- С. 34- 36. (Здобувачем особисто проведено аналіз результатів дослідження та підготовлено до друку матеріал).
8. Cиноверська О.Б. Елементи медикаментозної корекції веге­тативного статусу у дітей із пролапсом мітрального клапана / О.Б. Синоверська // Український медичний альманах.- 2003.- №4.- С. 146- 147.
9. Cиноверська О.Б. Стан ліпопероксидації за умов пролапсу мітрального клапана у дітей / О.Б. Синоверська, А.О. Клименко // Архів клінічної медицини.- 2004.- №1.- С. 60- 62. ( Здобувачем особисто здійснено збір, аналіз та офор­млення даних, проведено їх статистичну обробку).
10. Cиноверська О.Б. Клінічні особливості різних форм дисплазії сполучної тканини серця у дітей / О.Б. Синоверська // Архів клінічної медицини.- 2005.- №1.- С. 63- 65.
11. Cиноверська О.Б. Реакція на неспецифічний стрес як маркер ендотеліальної дисфункції у дітей із мікроаномаліями розвитку серця /О.Б.Синоверська // Перинатологія і педіатрія.- 2006.- №1.- С. 114- 119.
12. Cиноверська О.Б. Корекція дисциркуляції мозкового кровоплину у дітей із мікроаномаліями розвитку серця / О.Б. Синоверська // Архів клінічної медицини.- 2006.- №2.- С.74- 77.
13. Cиноверська О.Б. Стан вегетативного гомеостазу у дітей із мікроаномаліями розвитку серця. Частина І / О.Б. Синоверська, Л.Я. Литвинець //Архів клінічної медицини.- 2007.- №1.- С. 41- 43. ( Здобувачем особисто здійснено набір і клініко- функціональне обстеження хворих, аналіз та оформлення даних, їх статистичну обробку).
14. Cиноверська О.Б. Стан вегетативного гомеостазу у дітей із мікроанома­ліями роз­витку серця. Частина ІІ / О.Б. Синоверська, Л.Я. Литвинець // Архів клінічної медицини.- 2007.- №2.- С. 45- 48. (Здобувачем особисто проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, їх статистичну обробку, сформульовано висновки).
15. Cиноверська О.Б. Епідеміологічні особ­ливості мікроаномалій розвитку серця у дітей Прикарпаття / О.Б. Синоверська, І.В. Сушко // Галицький лікарський вісник.- 2007.- №2.- С. 67- 70. (Здобувачем особисто про­ведено підбір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, статистичну обробку отриманих даних).
16. Cиноверська О.Б. Метаболічні механізми розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей із мікроаномаліями розвитку серця / О.Б. Синоверська // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.- 2007.- Т. 3.- С. 259- 264.
17. Cиноверська О.Б. Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції у дітей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензинконвертуючого ензиму / О.Б. Синоверська, А.Б. Волосянко, Л.Я. Литвинець // Буковинський медичний вісник.- 2007.- №2.- С. 23- 27. (Здобувачем особисто проведено обстеження хворих, аналіз та оформлення даних, їх статистичну обробку, сформульовано висновки).
18. Cиноверська О.Б. Особливості психологічного статусу у дітей із мікроаномаліями розвитку серця / О.Б. Синоверська // Галицький лікарський вісник.- 2007.- №3.- С. 64- 66.
19. Cиноверська О.Б. Діапазон стрес-адаптації дітей із мікроаномаліями розвитку серця / О.Б. Синоверська // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.- 2007.- Том 7, Випуск 4(20).- С. 143- 146.
20. Cиноверська О.Б. Клінічна ефективність тривалого лікування дітей із мікроаномаліями розвитку серця / О.Б. Синоверська, А.Б. Волосянко, І.В. Сушко //Галицький лікарський вісник.- 2007.- №4.- С. 84- 86. (Здобувачем особисто проведено комплексне обстеження та лікування хворих, обґрунтовано висновки).
21. Cиноверська О.Б. Ефективність корекції порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки у дітей із мікроаномаліями розвитку серця / О.Б. Синоверська //Перинатологія і педіатрія.- 2007.- № 4.- С. 87- 89.
22. Cиноверська О.Б. Особливості внутрішньосерце­вої та центральної гемодина­міки у дітей із мікроаномаліями розвитку серця / О.Б. Синоверська //Перинатологія і педіатрія.- 2008.- № 1.- С. 72- 76.
23. Cиноверська О.Б. Фактори ризику та математична модель індивідуального прогно­зу­вання перебігу, розвитку ускладнень та прогресування структурно- функціональних змін серцево-судинної системи у дітей із мікроаномаліями розвитку серця. Частина І / О.Б. Синоверська, А.Б. Волосянко, Т.В.Коломійченко //Архів клінічної медицини.- 2008.- №1.- С. 40- 44. (Здобувачем особисто про­ведено підбір матеріалу, створення комп’ютерної бази даних, аналіз та узагальнення результатів).

### АНОТАЦІЯ

Синоверська О. Б. Мікроаномалії розвитку серця у дітей: прогнозування перебігу та диференційована лікувально- профілактична тактика. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.- Державна установа “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”.- Київ, 2008.

Робота присвячена патогенетичному обґрунтуванню та розробці комплексу прогностичних, діагностичних та лікувально- профілактичних заходів при розвитку дезадаптації у дітей із мікроаномаліями розвитку серця. Вперше розроблено концептуальний підхід до оцінки клініко-функціональних та структурно-морфологічних змін, притаманних різним варіантам серцевих мікроаномалій у дітей.

В роботі удосконалено методи вивчення функціональних резервів серцево- судинної системи та визначення діапазону адаптивних реакцій, доведено доцільність проведення диференційованого навантажувального тестування, вперше проведено поглиблений аналіз вегетативного гомеостазу та психоемоційного статусу у дітей із різними варіантами серцевих мікроаномалій.

Виявлено нові ланки патогенезу виражених дезадаптивних змін у дітей із мікроаномаліями розвитку серця, а саме хронічного стресу із дисбалансом стрес- індукуючих та стрес-лімітуючих факторів, проявів ендотеліальної дисфункції, зміни співвідношень в системі ліпопероксидація / антиоксидантний захист та виражених процесів судинного ремоделювання.

Проведеним дослідженням доведено доцільність рандомізації хворих із дисплазією сполучної тканин серця за рівнем адаптації. Встановлено діагностичні критерії та фактори ризику, створена математична модель та алгоритм прогнозування виражених дезадаптивних змін у дітей із серцевими мікроаномаліями. Патогенетично обґрунтовано і розроблено удосконалений комплекс диференційованої лікувальної тактики дітей із мікроаномаліями розвитку серця в залежності від вираженості дезадаптивних змін.

**Ключові слова:** мікроаномалії розвитку серця, діти, прогнозування, адаптація, профілактика, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

Синоверская О.Б. Микроаномалии развития сердца у детей: прогнозирование течения и дифференцированная лечебно- профилактическая тактика. – Рукопись.

Диcсертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия.- Государственное учреждение “Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины”.- Киев, 2008.

Робота посвящена патогенетическому обоснованию и разработке комплекса прогностических, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при развитии дезадаптации у детей с микроаномалиями развития сердца.

Впервые разработан концептуальный подход к оценке клинико- функциональных и структурно-морфологических изменений, свойственных разным вариантам сердечных микроаномалий у детей. Установлено, что каждый из вариантов дисплазии соединительной ткани сердца характеризируется выраженной вариабельностью как клинических, так и функциональных изменений, причем степень манифестации этих изменений отличается в границах каждой группы. Наиболее неблагоприятными по течению и риску развития осложнений следует считать такие варианты сердечних микроаномалий: пролапс и миксоматозную дегенерацию митрального клапана ІІ-ІІІ степени с наличием трансмитральной регургитации, поперечно расположенные аномальные хорды левого желудочка, наличие трансклапанной регургитации у пациентов с пролапсом трехстворчастого клапана или идиопатической дилятацией легочной артерии, сочетание пролапса митрального клапана с аневризмой межжелудочковой перегородки.

В работе усовершенствованы методы изучения функциональных резервов сердечно-сосудистой системы и определения диапазона адаптационных реакций, доказана необходимость проведения дифференцированного нагрузочного тестирования, впервые проведен углубленный анализ вегетативного гомеостаза и психоэмоционального статуса у детей с различными вариантами сердечных микроаномалий. Установлено, что моделирование и изучение стресс-реакции в клинических условиях позволяет проанализировать действие отдельных стимулов, изучить взаимосвязь “стимул - ответ”, оценить баланс регуляторных механизмов и своевременно предупреждать развитие дезадаптивных реакций.

Установлено, что дисплазии соединительной ткани сердца протекают на фоне повышенной активации симпатического звена вегетативной нервной системы и нарушений психоэмоциональной сферы, которые характеризируются высоким уровнем личностной и реактивной тревожности, неблагоприятным состоянием самочувствия, активности и настроения, осложняют протекание заболевания и являются проявлениями дезадаптационного синдрома, который сопровождается вегетативными реакциями с их специфическим эндокринным обеспечением.

Определены новые звенья патогенеза выраженных дезадаптивных изменений у детей с микроаномалиями развития сердца, а именно хронического стресса с дизбалансом стресс–индуцирующих и стресс-лимитирующих факторов, проявлений эндотелиальной дисфункции (с увеличением уровня в крови ЕТ-1, снижением эндотелиальной фракции NO и нарушением эндотелийзависимой релаксации сосудов), изменения соотношений в системе липопероксидация / антиоксидантная защита и выраженных процессов сосудистого ремоделирования.

Проведенным исследованием доказана целесообразность проведения рандомизации больных с дисплазией соединительной ткани сердца по уровню адаптивных изменений и разработаны клинико-функциональные критерии микроаномалий развития сердца с нормальным уровнем адаптации и выраженными дезадаптивными изменениями.

Разработаны и математически обоснованы медико-социальные прогностические критерии и детерминированы основные факторы риска развития выраженных дезадаптивных изменений у детей с сердечними микроаномалиями, знание которых позволит вовремя выделить среди детей с дисплазией соединительной ткани сердца группу риска развития дезадаптации и применить соответствующую лечебно-профилактическую тактику.

Патогенетически обоснован и разработан усовершенствованный комплекс дифференцированной лечебной тактики у детей с сердечними микроаномалиями в зависимости от выраженности дезадаптивных изменений. Розработан алгоритм комплексного дифференцированного лечения детей с микроаномалиями развития сердца с использованием ингибитора АПФ- эналаприла и средств метаболического действия- АТФ-ЛОНГ и кратал, установлены особенности влияния препаратов на эндотелиальную дисфункцию, внутрисердечную и центральную гемодинамику, процессы ремоделирования сосудов, вегетативный статус и гемодинамическое обеспечение стресс-нагрузки.

Детерминированы направления прогрессирования основних структурно- функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у детей с различными морфологическими вариантами сердечных микроаномалий: увеличение степени пролабирования клапанов и их миксоматозной дегенерации, диаметра аV- кольца, степени трансклапанной регургитации и легочной гипертензии, потенциирование аритмогенеза, инициация и прогрессирование функциональной несостоятельности левого желудочка

**Ключевые слова:** микроаномалии развиия сердца, дети, адаптация, прогнозирование, профилактика, лечение.

### SUMMARY

Synoverska O.B. Microabnomalities of heart development in children: forecasting the clinical course and differentiated treatment and prophylactic tactics. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the Doctor of Medical Sciences degree in specialty 14.01.10 – pediatrics. – State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine”. – Kyiv, 2008.

The dissertation is devoted to pathogenetic justification and development of a complex of prognostic, diagnostic, treatment and prophylactic activities during the development of disadaptation of children with microabnomalities of heart development. For the first time in medical practice, a conceptual approach to evaluating clynical, functional, structural and morphological changes, peculiar to different versions of child heart microabnomalities.

The work improves methods of studying functional reserves of the cardiovascular system and identifying the range of adaptive reactions. It also proves the necessity of conducting differentiated load testing. For the fist time, an in- depth analysis of vegetative homeostasis and psychoemotional status of children with different versions of heart microanomalies.

New stages of pathogenesis of expressed disadaptive changes in children with microabnomalities of heart development, in particular chronic stress with imbalance of stress- inducing and stress- limiting factors, manifestations of endothelial dysfunctions, changtes in correlations within the lypoperoxidation/antioxidant protection and demonstrated processes of vascular remodeling.

The conducted research proved the necessity to conduct randomization of patients with dysplasia of heart connective tissue based on the level of adaptation. Diagnostic criteria and risk factors are identified. A mathematical model and forecasting algorithm for disadaptive changes in children with heart microabnomalities. An improved complex of differentiated treatment tactics for children with heart development microabnomalities depending on the level of manifestation of disadaptive changes was pathogenetically justified and developed.

**Key words:** heart development microabnomalities, children, forecasting, adaptation, prophylactic, treatment.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ (АГп)- артеріальна гіпертензія (гіпотензія)

АКТГ- адренокортикотропний гормон

АnaСВ- аневризма синуса Вальсальви

АМШП- аневризма міжшлуночкової перетинки

АОЗ- антиоксидантний захист

АПФ- ангіотензинперетворюючий фактор

АХЛШ- аномальні хорди лівого шлуночка

ВД- вегетативна дисфункція

ВЕМ- велоергометрія

ВСР- варіабельність серцевого ритму

ДВ- добова варіабельність

ДД- діастолічна дисфункція

ДКА- дилатація кореня аорти

ДКІ- дикротичний індекс

ДСТ(С)- дисплазія сполучної тканини (серця)

ЕД- ендотеліальна дисфункція

ЕТ- ендотелін

ЗЗД- загальна затримка дихання

ІДЛА- ідіопатична дилатація легеневої артерії

КСІ (КДІ)- кінцевий систолічний (діастолічний) індекс

ЛП (ЛШ)- ліве передсердя (шлуночок)

МАРС- мікроаномалії розвитку серця

МДМК- міксоматозна дегенерація мітрального клапана

МШП- міжшлуночкова перетинка

ПМК- пролапс мітрального клапана

ПОЛ- перекисне окислення ліпідів

ПТК- пролапс трикуспідального клапана

РІ- реографічний індекс

ССС- серцево- судинна система

ТКДГ- транскраніальна доплерографія

УІ- ударний індекс

ФВ- фракція вигнання

ФН- фізичне навантаження

ЦМАТ- цілодобове моніторування артеріального тиску

DE - швидкість відкриття передньої стулки мітрального клапана

EF- швидкість раннього діастолічного закриття передньої стулки мітр. клапана

hFe2+- амплітуда швидкого спалаху індукованої іонами заліза хемілюмінесценції

IVRT- час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка

РНТ- час зменшення половини градієнта тиску трансмітрального кровоплину

τ- латентний період індукованої іонами заліза хемілюмінесценції

Sсхл– світлосума спонтанної хемілюмінесценції

SFe2+- світлосума індукованої іонами заліза хемілюмінесценції

VEGF- васкулоендотеліальний фактор росту

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>