

Міністерство охорони здоров'я України
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Д.С. Хапченкова, Г.С. Сенаторова

ПЕДІАТРИЧНІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З КОАРКТАЦІЄЮ АОРТИ

Лиман-Харків-2024

Міністерство охорони здоров'я України

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ, ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ
ФІЗІОЛОГІЇ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПЕДІАТРІЇ №1 ТА НЕОНАТОЛОГІЇ**

Д.С. Хапченкова, Г.С. Сенаторова

**«ПЕДІАТРИЧНІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З КОАРКТАЦІЄЮ
АОРТИ»**

Монографія

Лиман-Харків-2024

УДК: 616.132-007.271-053.2(081)

Рекомендовано Вченою радою Донецького національного медичного університету як монографія для здобувачів освіти медичних факультетів № 1, 2, 3, стоматологічного факультету, міжнародного медичного факультету № 1, лікарів-інтернів факультету інтернатури та післядипломної освіти, аспірантів, лікарів терапевтичного та хірургічного профілів. (протокол засідання Вченої ради № 5 від 20.12.2023 р.).

Автори:

- **Хапченкова Дар'я Сергіївна** – PhD, доцент ЗВО, доцент кафедри анатомії людини, фізіології та патологічної фізіології Донецького національного медичного університету
- **Сенаторова Ганна Сергіївна** – доктор медичних наук, професор ЗВО, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету

Рецензенти:

- **Чернишова Ольга Євгенівна** – доктор медичних наук, професор ЗВО, професор кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету;
- **Вакуленко Людмила Іванівна** – доктор медичних наук, професор ЗВО, завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету МОЗ України;
- **Макєєва Наталія Іванівна** – доктор медичних наук, професор ЗВО, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету МОЗ України

В монографії приведено теоретичне та практичне обґрунтування ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей після хірургічної корекції коарктації аорти. Надані результати додаткових лабораторних та інструментальних дослідження дітей з коарктацією аорти, описані особливості гістологічної будови коарктаційних ділянок аорти, що можуть визначати виникнення ускладнень в пізньому післяопераційному періоді. Визначено алгоритм спостереження дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді, представлена індивідуальна карта спостереження для оцінки динаміки показників. Надані практичні рекомендації щодо обстеження даної категорії пацієнтів.

Призначено для здобувачів освіти медичних факультетів № 1, 2, 3, стоматологічного факультету, міжнародного медичного факультету № 1, лікарів-інтернів факультету інтернатури та післядипломної освіти, аспірантів, лікарів терапевтичного та хірургічного профілів.

Педіатричні аспекти ведення дітей з коарктацією аорти: монографія / Д.С.

Хапченкова, Г.С. Сенаторова – Лиман; Харків : ДНМУ, 2024. – 77 с.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	5
Вступ.....	7
1. Сучасний погляд на генез артеріальної гіпертензії в післяопераційному періоді.....	10
1.1 Поширеність артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти.....	10
1.2 Морфофункціональні зміни в судинах та ендотеліальна дисфункція.....	11
1.3 Двустулковий аортальний клапан як підтримуючий фактор артеріальної гіпертензії в післяопераційному періоді	13
1.4 Роль оксиду азоту у формуванні артеріальної гіпертензії.....	14
1.5 Роль добового моніторування артеріального тиску у дітей з коарктацією аорти.....	17
1.6 Якість життя у дітей після хірургічної корекції коарктації аорти.....	18
2. Матеріали і методи дослідження.....	19
2.1 Клінічна характеристика обстежених груп.....	19
2.2 Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	22
2.3 Статистичні методи.....	27
3. Власні дослідження.....	27
3.1 Клінічна характеристика дітей з коарктацією аорти.....	27
3.2 Оцінка показників добового моніторування артеріального тиску у дітей в післяопераційному періоді.....	34
3.3 Визначення вмісту кінцевих продуктів оксиду азоту у дітей з артеріальною гіпертензією після хірургічної корекції	39
4. Гістологічна будова інтраопераційних біоптатів аорти.....	41
5. Оцінка якості життя пацієнтів після оперативної корекції коарктації аорти.....	46
6. Результати досліджень.....	50
Висновки.....	60
Практичні рекомендації.....	62
Список використаних джерел.....	63

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

КоА – коарктація аорти

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

САТ – систолічний артеріальний тиск

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ВВС – вроджена вада серця

NO – оксид азота

ПАГ – первинна артеріальна гіпертензія

ЕКГ – електрокардіограма

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

КТ – комп'ютерна томографія

Дп-Ехо-КГ – доплеровська ехокардіографія

УЗДГ – ультразвукова доплерографія

ЛШ – лівий шлуночок

ЛП – ліве передсердя

ЗПОС – загальний периферичний опір судин

МЦС – мікроциркуляторна система

ІЧ – індекс часу гіпертензії

ВАП – відкрита артеріальна протока

ДЕ – дисфункція ендотелію

ДІ – добовий індекс

НБПНПГ – неповна блокада правої ніжки пучка Гіса

WPW – феномен/синдром Вольф-Паркінсона-Уайта

ВОВ – відкрите овальне вікно

ДМШП – дефект міжшлуночкової перегородки

ДМПП – дефект міжпередсердної перегородки

РЕД – рентгененоваскулярна дитятація

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ЦНС – центральна нервова система

Ао – аортальний клапан, аорта

МАРС – малі аномалії розвитку серця

GUCH – grown-up congenital heart disease

ПВМС – подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка

СтАГ – стабільна артеріальна гіпертензія

ЛАГ – лабільна артеріальна гіпертензія

ВСТУП

Актуальність теми. Швидкий розвиток світової кардіохірургії та значні успіхи у лікуванні вроджених вад серця зумовили зростання групи GUCH-пацієнтів («grown-up congenital heart disease»), яка пожиттєво потребує спостереження та надання кваліфікованої допомоги (Гончарь М.О., 2014; Helmut B., 2020; Salim S. Verani, 2021).

Коарктація аорти є найбільш поширеною вродженою аномалією серця, посідаючи третє місце серед найбільш розповсюджених в ранньому віці, та друге місце – серед критичних (Torok R.D, 2017; Canniffe C., Ou P., 2015; Suradi H., 2016; Panzer J., 2022).

Підвищений артеріальний тиск є раннім ефективним механізмом компенсації вади, що з часом перетворюється на патогенний фактор, загрожуючи формуванням аневризм та розривом судин головного мозку і аорти, розвитком інсульту, крововиливом в сітчатку, гіпертрофією лівого шлуночка, прогресуючої серцевої недостатності [Зінковський М.Ф., 2010; Марушко Ю.В., 2017; Sojak V.M., 2021].

Сучасні спостереження доводять, що має місце збереження артеріальної гіпертензії навіть після своєчасно та успішно проведеної операції [Гончарь М.О., 2014; Калашнікова Е.А, 2015]. Рання діагностика КоА та своєчасна оперативна корекція вади можуть запобігти або мінімізувати негативні прояви артеріальної гіпертензії [Bhatt A.V., 2022]. Серед найбільш частих причин смерті у дітей – гостра серцева недостатність (50 %), внутрішньочерепні крововиливи (13 %), розрив аорти (20 %) [Pedersen T.A., 2012; Сенаторова Г.С., 2018; Sojak V., Hazekamp M., 2021].

Патогенез розвитку АГ до та після хірургічної корекції коарктації аорти складний та викликає багато протирічч [Kenny D., 2011; Ra-id Abdulla, 2011; Kirklin J.W., 2013]. Одним з механізмів виникнення АГ після операції є загальна васкулопатія верхніх кінцівок, що призводить до збільшення жорсткості артерій й аномальної функції барорецепторів, як наслідок тривалої дії підвищеного тиску [Nemes A., Yip S-chien, 2008]. Інші автори пов'язують розвиток артеріальної гіпертензії з порушенням реактивності та розтягнення судин [Ryden L., 2013], а також пояснюють цим відсутність післяопераційної динаміки їх еластичних

властивостей, незважаючи на ранню корекцію вади [Ra-id Abdulla, 2011; Pees C., 2012], що є можливою умовою підтримки підвищеного артеріального тиску в післяопераційному періоді.

Одним з напрямків пошуку нових прогностичних та профілактичних заходів запобігання серцево-судинної патології є зв'язок вад розвитку серця із станом сполучної тканини. Структурні та функціональні зміни сполучної тканини призводять до порушення морфології та функції органів. Патологічні прояви в органі залежать і від функціонального стану безпосередньо пухкої або щільної сполучної тканини на етапі відповідної закладки органів в ембріогенезі і формування мезо-, екто-, та ендодермальних аномалій [Запорожан В.М., Сердюк А.М., 2008; Богмат Л.Ф., 2014; Bhaatt AB, 2022].

Актуальним щодо вивчення залишається питання особливостей гістологічної будови стінки аорти у пацієнтів з КоА. Структурно-функціональні зміни різних відділів аорти у вигляді коагуляційного некрозу, розпаду еластичних й колагенових волокон, наявність новоутворених тонкостінних судин за капілярним типом при КоА у дітей першого року життя, вказують на системний характер ураження та можуть розглядатися як прояв дисплазії сполучної тканини та причини післяопераційних ускладнень, тому вкрай важливо мати дані гістологічного обстеження аорти у даної категорії пацієнтів [Gardiner H.R., 1994; Dempsey A.A., 2019; Kenny D., 2011; Panzer J., 2022;].

Широко обговорюється недостатня продукція оксиду азоту внаслідок ендотеліальної дисфункції, як фактор, що сприяє підтримці підвищеного АТ [Богмат Л.Ф., 2014; Котко Д.М., 2021; Тащук В.К., 2022]. У літературі представлені дані про роль оксиду азоту в патогенезі деяких форм артеріальної гіпертензії у дітей та в клініці у дорослих хворих [Дудчак О.П., 2009; Сапатий А.Л., 2008; Кошля В.І., 2016; Дроник І.С., 2020]. Однак дослідження щодо кількісного визначення рівня оксиду азоту, недостатність якого може розглядатися, як можливий фактор підтримки артеріальної гіпертензії у дітей з КоА в післяопераційному періоді, не проводилися.

Загальновідомо, що своєчасна діагностика та хірургічна корекція коарктації аорти, лікування АГ є профілактикою її ускладнень [Pedersen T.A., 2012; Калашнікова Е.А., 2015; Іманов Е., 2018]. На теперішній час відсутній

єдиний алгоритм як до діагностики, лікування, так і до профілактики АГ у дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді.

Необхідність моніторинга GUCH-пацієнтів підтверджують дані Американської асоціації кардіологів щодо розвитку у 25-40 % критичних кардіальних порушень у віддаленому післяопераційному періоді, що вимагає мультидисциплінарного спостереження таких пацієнтів [Гончарь М.О., 2014; Daliento I., 2019; Panzer J., 2022].

Недостатня вивченість віддалених результатів хірургічної корекції коарктації аорти, можливих механізмів виникнення та збереження АГ в післяопераційному періоді, катамнез дітей та моніторинг стану їх здоров'я диктує подальше дослідження даної категорії пацієнтів.

1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ГЕНЕЗ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

1.1 Поширеність артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти

Існує достатньо літературних даних про значну групу пацієнтів (12-51 %) з артеріальною гіпертензією та системною судинною дисфункцією без ознак рецидиву коарктації аорти, незважаючи на відсутність градієнта тиску [55, 63, 64, 74, 79, 83, 86, 102].

Патогенез розвитку АГ до та після операції КоА складний та в даний час потребує детального вивчення, незважаючи на розповсюдженість вади. Проблема адекватної медикаментозної терапії АГ актуальна як для кардіохірургів та кардіологів, так і для хворих [2, 47, 122, 135, 141]. Після операції пацієнти часто виходять з поля зору лікарів та не отримують належного медичного нагляду. Слід наголосити на небажання кардіологів щодо призначення гіпотензивної терапії, мотивуючи це проведенням оперативним втручання в минулому [73, 88, 90, 95].

У патогенезі АГ при КоА одну з провідних факторів займає генералізований хронічний спазм дрібних артерій і артеріол, що призводить до підвищення загального периферичного опору судин, та як наслідок формуванням артеріолярного бар'єру та зниження кровотоку по дистальному гирлу. Такі морфологічні зміни судин призводять до ще більшого посилення артеріолярного бар'єру, збільшенню обсягу артеріального гирла та гіпертрофії ЛШ [22, 29, 74, 102, 110, 126, 133].

Зміна еластичних властивостей артерій та артеріол, перерозподіл крові в артеріальному гирлі – все це призводить до підвищення артеріального тиску. Таким чином, відбуваються структурні зміни, як у великих артеріях, так і в мікроциркуляторній системі, а результати оперативного лікування залежать від ступеня цих морфологічних змін в судинах [58, 61, 68, 83].

Механізмом виникнення АГ може також бути ремоделювання дуг аорти у пацієнтів після операції [88, 120, 124]. Супротив на ЛШ, внаслідок ангулярності дуги, призводить до збільшення ударного об'єму та імунної запальної відповіді. Ця теорія може пояснити суперечливі дані пружно-еластичних властивостей аорти [100, 150].

Перші дані про персистуючу артеріальну гіпертензію з'явилися ще в 1989 р. та були описані Cohen і колегами [68]. Автори представили результати операцій усунення коарктації аорти у 646 пацієнтів. Діагноз артеріальної гіпертензії виставляли коли систолічний артеріальний тиск перевищував 150 мм.рт.ст. або діастолічний 90 мм.рт.ст. Після проведення аналізу отриманих даних автори встановили, що у 25 % пацієнтів була артеріальна гіпертензія.

Подібні результати були представлені і в роботі Togo-Salazar і колег [144] з університету Мінесоти, період спостереження склав 28 років. За їхніми даними більш ніж у 1/3 пацієнтів у віддаленому періоді розвинулися серцево-судинні ускладнення, а в 34,7 % випадків зустрічалася артеріальна гіпертензія. Групою Togo-Salazar також була констатована рання летальність, 18 % пролікованих пацієнтів померли у віці до 34 років. Найчастішими причинами летального результату були ішемічна хвороба серця, аневризми аорти, цереброваскулярні катастрофи.

Однак, O'Sullivan і співавтори [123] показали, що 28 % дітей, оперованих в 2-3 місячному віці, мають в віддаленому періоді артеріальну гіпертензію. Nager і колеги [86] за 27 років спостережень 404 пацієнтів показали, що лише 42 % оперованих хворих вільні від артеріальної гіпертензії, 25 % отримували антигіпертензивні препарати для контролю артеріального тиску, 23 % перебували на амбулаторному спостереженні з приводу гіпертонії і 10 % мали «гіпертонічну відповідь» на фізичні вправи. На думку Nager A. і співавторів всі пацієнти з артеріальною гіпертензією мають низьку толерантність до фізичного навантаження, що впливає на якість життя. Таким чином, факт надмірного підвищення артеріального тиску на фізичні вправи є важливим предиктором артеріальної гіпертензії. Nager назвав це явище «гіпертонічною відповіддю» [86].

Це пояснює необхідність індивідуального підходу до кожного пацієнта з КоА, враховуючи дані анамнезу життя та захворювання, результати додаткових лабораторних та інструментальних обстежень.

1.2 Морфофункціональні зміни в судинах та ендотеліальна дисфункція

Судинна дисфункція у пацієнтів після корекції може мати значну роль у визначенні довготривалого прогнозу. Вперше судинна дисфункція була описана в дослідженні в 1989 р. [68], що визначило патофізіологічні механізми процесу.

Автори констатували патологічну судинну реактивність передпліччя при нормальних судинах гомілки у хворих з коарктацією аорти і припустили, що ці зміни пов'язані з розвитком артеріальної гіпертензії.

Як правило, такі пацієнти мають морфофункціональні порушення магістральних судин [25, 29, 115, 126]. Морфологічні дослідження стінки аорти проксимальніше та дистальніше коарктації представлені описом лише інтими з розвитком сполучної тканини. До теперішнього часу залишаються невідомими причини формування коарктації – патологія гладких міоцитів, волокнистих структур (еластина, колагена) або їх комбінація [82, 108, 118, 133, 138].

Також зазначають зміни еластичних властивостей аорти в різні строки спостереження дітей з КоА віком до одного року. Оцінювали еластичність та індекс ригідності стінки аорти. Отримані дані вказували на зниження пружно-еластичних властивостей відразу після операції та у віддаленому післяопераційному періоді, що може опосередковано вказувати на ймовірно генетичну теорію вказаних змін [126, 148, 150, 152].

Brili S. вважає, що подальше зниження пружно-еластичних властивостей може бути пов'язано з імунною запальною реакцією, яка призводить до синтезу атипового колагена та зменшенню кількості нормального еластина [63].

Зміни в стінці аорти, не дивлячись навіть на усунення її в ранньому віці або періоді новонародженості, не зникають. В дослідженні Kuhn та співавт. [100], показано що після 3 років спостереження жорсткість у висхідній частині аорти залишається незмінною, як і до операції. Розтягнення стінки аорти суттєво різнилася з показниками контрольної групи, не дивлячись на однакові показники артеріального тиску і товщини стінки лівого шлуночка.

В останній час завдяки удосконаленню методів ультразвукового дослідження серця, значно розширився спектр вивчаємих показників. Так, за даними, A. Vitarelli [149] та співавт. у пацієнтів, що прооперовані з приводу коарктації аорти, визначено зниження швидкості руху стінки аорти і зниження деформації, збільшення ригідних властивостей аорти навіть після успішної операції за допомогою тканинної доплерографії [55, 63, 68, 71, 82, 95, 96].

Окрім змін м'язово-еластичного каркасу, зміни визначаються в ендотелії великих судин. Автори досліджували розтягнення великих судин тринітрат

гліцерином та током крові. У порівнянні з контрольною групою ці показники були знижені. Подальші дослідження виявили збільшення рівня молекул адгезії і експресії, що є наслідком порушень функцій ендотелію та призводить до дисбалансу між вазоконстрикторними та вазодилатуючими речовинами [17, 50, 74, 81, 126].

Один з механізмів АГ після хірургічної корекції включає велику загальну васкулопатію верхніх кінцівок, що призводить до збільшення жорсткості магістральних артерій та патологічного функціонування барорецепторів внаслідок довготривалого підвищеного тиску в предкоарктаційній ділянці, як в пренатальному, так і в постнатальному періоді життя [61, 82, 95, 97, 98, 126]. Збільшення артеріальної ригідності продемонстроване у новонароджених з КоА як до операції, так й у віддаленому періоді спостереження [57, 109, 143].

Високу жорсткість та низьку еластичність аорти до операції, на думку деяких авторів, пацієнти з КоА мають від народження. Однак не з'ясовано, можуть еластичні властивості відновлюватися після операції. Еластичні властивості артерій після раннього втручання покращуються, але залишаються зі зниженою реактивністю, пружно-еластичні властивості аорти також знижувалися після операції [101, 108, 150]. Навіть у перші дні після неї вони відрізнялися від показників контрольної групи, що підтверджую генетичну теорію (Vogt M., 2005). Однак це не пояснює чому пружно-еластичні властивості знижуються і надалі та не виникає постійна АГ відразу після оперативного лікування.

У 2008 р. P.M. Nilsson створив концепцію синдрому раннього судинного старіння (Early Vascular Aging Syndrome, EVA) – передчасний та прискорений розвиток структурних й функціональних вікових змін у судинах [117]. Згідно з літературними даними, підвищення судинної жорсткості та ДЕ відіграють одну із ключових ролей у розвитку EVA-синдрому [17, 50].

1.3 Двустулковий аортальний клапан як підтримуючий фактор артеріальної гіпертензії в післяопераційному періоді

Висока поширеність двустулкового клапану серед пацієнтів з коарктацією аорти є доведений факт [11, 22, 29, 47, 69, 78, 116, 132]. Під час діастолі шлуночків випинання більшої стулки бікуспідального клапану може призводити

до пролабування та його недостатності. Порушений кровотік, внаслідок турбулентності та постійного механічного травмування аномального клапану, призводить до асептичного запалення, зрощення, деформації та склерозування стулок. Окрім постстенотичного розширення аорти, наявність КоА або АГ приводить до дилатації проксимальної частини фіброзного кільця, що супроводжується його недостатністю [11, 22, 74].

Rees та Michel-Behnke [128] у своєму дослідженні порівнювали дітей з двустулковим клапаном та нормально побудованим аортальним клапаном. Автори діагностували розширення висхідної аорти у дітей з двустулковим клапаном, констатували морфологічні зміни клапану у вигляді жорсткості структури у ділянці злиття лівої та правої коронарних стулок. Такі зміни еластично-колагенового каркасу можуть призводити до розвитку артеріальної гіпертензії у пацієтів з бікуспідальним клапаном в майбутньому [139].

1.4 Роль оксида азота у формуванні артеріальної гіпертензії

У теперішній час доведено, що важливу роль у становленні й прогресуванні АГ різного генеза, грає ендотеліальна дисфункція [5, 10, 20, 84]. При цьому до найбільш значимих патогенетичних механізмів порушення функції судинного ендотелію відноситься порушення метаболізму оксиду азоту, що є основною ефекторною молекулою ендотелію [1, 19, 34, 36, 43, 57, 62].

Дослідження у галузі судинної фізіології, патофізіології, біохімії, фармакології довели, що ця високотоксична у великих концентраціях молекула має широкий спектр біорегуляторної дії [8, 21, 49, 76, 84, 85, 101]. Унікальні властивості оксида азота обумовили надзвичайно високу наукову активність у даній галузі. Однак переважна більшість проведених в усьому світі досліджень здійснювалися на тваринах, і тільки в останні роки вони стали проводитися в клініці, при цьому в педіатрії такі роботи поодинокі [1, 9, 18, 25, 31].

У теперішній час доведено, що NO являє собою принципово новий тип біологічного месенджера, оскільки його транспортування не залежить від специфічних переносників і каналів; NO вільно дифундує в усіх напрямках від місця свого утворення. Таким чином, синтез NO є ключовим процесом у регуляції його продукції [10, 15, 17, 28].

Регуляція АТ – один з важливих фізіологічних процесів, що відбуваються за участю NO. Визначено, що судинний тонус є результатом двох протилежних процесів – вазоконстрикції та вазодилатації. Баланс між ними визначає рівень артеріального тону. NO є ліпофільною молекулою тому вільно переходить через поверхневі мембрани ендотеліальних і гладком'язових клітин судин, посилюючи утворення в них цГМФ, активуючи цГМФ-залежну протеїнкіназу. Концентрація кальцію в гладком'язових клітинах знижується, і в результаті здійснюється розслаблення судин, вазодилатація й зниження опору кровотоку [15, 27, 48, 53, 103, 130]. Невеликі кількості NO, що продукуються неушкодженим ендотелієм, під дією конститивної NOS підтримують артеріальні судини в стані активної дилатації [18, 35, 113]. Зниження синтезу NO або прискорення його розпаду призводить до переваги констрикторних судинних реакцій над дилаторними, аж до розвитку вазоспазму [9, 12, 24, 53, 64, 117]. Дана ситуація спостерігається при різних формах артеріальної гіпертензії, а також при гіпертонічній хворобі [10, 16, 27, 34, 84]. Вперше порушення ендотелій-залежного розслаблення судин продемонстрували М. Konishi і С. Su ще у 1983 році. У подальшому зменшення ендотелій-залежного розслаблення було виявлено в судинах тварин на моделях при різних стадіях гіпертензії та у людей, що страждають на есенціальну, реноваскулярну та інші форми АГ. Таке порушення вносить вклад у збільшення тону судин і, в остаточному підсумку, у підтримку підвищеного АТ [119, 121, 129].

Інгібітори синтезу NO викликають дозозалежне звуження судин, а також гальмування вазодилаторного ефекту ацетилхоліну й брадикініну у цілій низки експериментальних тварин [27, 35, 46, 101]. При цьому ефекти ендотелійнезалежних вазодилаторів залишаються незмінними, а за даними деяких дослідників стають навіть більш суттєвими [48, 103, 106]. Виявлено неоднаковий ступінь чутливості різних відділів судинного русла до судинорозширювальної дії NO. У зв'язку із цим мають місце регіональні особливості розподілу серцевого викиду, що відбивають чутливість локального судинного тону до NO у різних областях судинного русла [9, 17, 27, 246, 153].

Прогіпертензивна дія недостатності NO в організмі є у теперішній час доведеним фактом, однак конкретні механізми здійснення цієї дії залишаються

не до кінця з'ясованими й дискутабельними. Єдиної думки про те, що первинно: дефіцит ендотеліального NO або підвищення АТ при гіпертензії немає [26, 40, 54]. Є роботи, котрі доводять, що у хворих з АГ вазодилатуюча відповідь периферичних судин на ацетилхолін пригнічена [5, 10, 27, 91]. Такі ж результати були продемонстровані в експерименті практично на всіх моделях артеріальної гіпертензії, що вказує на дисфункцію ендотелію [17, 18, 27, 66]. У зв'язку з цим обговорюється можлива етіологічна роль ДЕ у розвитку АГ, тому що зниження ацетилхолін-залежної вазодилатації зберігається у хворих навіть через 5 років від початку терапії гіпотензивними препаратами, а в експерименті інфузія інгібіторів NO викликає значну гіпертонію. Існує й альтернативна думка про те, що гіпертонія викликає ДЕ. Той факт, що лікування хворих з АГ не призводить до нормалізації функції ендотелію, пояснюється необоротністю змін, що були викликані гіпертонією в хронічній її стадії. Однак є повідомлення про позитивну дію на функцію ендотелію інгібіторів АПФ і Са-антагоністів, що застосовувалися довгостроково [5, 9, 37, 53, 84].

У літературі є поодинокі роботи з досліджень рівня NO у дітей і підлітків з первинною артеріальною гіпертензією. Так, за даними О.П. Дудчак (2009) продукція NO при первинній гіпертензії в 2 рази нижче, ніж у контрольній групі здорових дітей. Авторами встановлено наявність тісних кореляційних зв'язків рівня АТ (систоличного й діастолічного) і вмісту NO у крові обстежених дітей, що свідчить про безсумнівну участь дефіциту NO і, отже, про відсутність його судинорозширювальної дії в патогенезі первинної артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків [18].

Тому виникає необхідність визначення цільового рівня оксиду азоту у дітей з КоА в післяопераційному періоді для подальшого визначення його в динаміці.

Таким чином, численні дослідження показують, що при АГ продукція NO і ендотелій-залежні судинні реакції знижені [10, 12, 18, 20, 54]. Участь NO у регуляції АТ безсумнівна. За сучасними свідченнями, ендотеліальна дисфункція є одним з первинних ланок у патогенезі серцево-судинних захворювань, тому її раннє виявлення може стати основою профілактики серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень [13, 17, 19, 27, 53, 84, 141].

Не зважаючи на велику кількість досліджень, даних про кількісне визначення оксиду азота у дітей з КоА в післяопераційному періоді немає.

Вказане визначає актуальність вивчення показників оксиду азоту у дітей з КоА в післяопераційному періоді як маркера ендотеліальної дисфункції та для встановлення можливості пошкодженого ендотелію аорти до відновлення своїх вазодилатаційних властивостей.

1.5 Роль добового моніторингу артеріального тиску у дітей з коарктацією аорти

Провідну роль у діагностиці АГ і визначенні ступеня її тяжкості має точна оцінка показників систолічного та діастолічного АТ у дитини. Дотепер основним, найпоширенішим методом діагностики АГ залишається традиційний вимір АТ за методом Н.С. Короткова заснованим на випадкових, разових вимірах АТ на прийомі у лікаря. Однак АТ – це один з показників фізіологічних процесів, який залежить від судинного опору, добових ритмів, впливу фізичних, емоційних навантажень та інших чинників, тому разовий вимір АТ не дає повної інформації про реальні значення АТ та варіабельності його протягом доби а, отже, і перешкоджає ранній діагностиці АГ у дітей. При одноразовому визначенні рівня АТ, що супроводжується тривожною реакцією пацієнта, проблематична діагностика феномена «гіпертонії на білий халат», транзиторного підвищення АТ. Разові виміри не дозволяють призначати гіпотензивну терапію й оцінити її ефективність [53, 58,]. Єдиним методом, який дозволяє провести об'єктивну оцінку рівня АТ й наявності АГ, є добове моніторування АТ [30, 38, 72, 107].

У теперішній час ДМАТ широко використовується в терапевтичній практиці для діагностики АГ і контролю за антигіпертензивною терапією. Застосування ДМАТ у дітей свідчать про великі можливості цього методу як для встановлення й верифікації діагнозу, так і для ефективного динамічного спостереження за дітьми з порушеннями регуляції судинного тонусу [32, 42, 47].

Даний сучасний метод дозволяє проводити діагностику артеріальної гіпертензії на якісному рівні, точно верифікувати початкові зміни в добовому ритмі й величині АТ, проводити диференціальну діагностику різних форм АГ, визначати прогноз захворювання, проводити хронодіагностику з встановленням

часу доби, коли патологічні зміни АГ максимальні й мінімальні [9, 18, 42, 55, 107].

При фізичних навантаженнях надмірна активація стрес-реалізуючих механізмів нерідко призводить до появи негативного, пошкоджуючого генезу стрес-реакції. Тому потрібно використовувати методи моделювання стресових ситуацій, до яких можна віднести велоергометричну пробу або ДМАТ з фізичними навантаженнями [6, 14, 17, 30, 40, 79].

Зазначене вище підкреслює доцільність використання ДМАТ для вирішення багатьох актуальних наукових і клінічних проблем педіатрії та дитячої кардіології. Разом з тим першочерговим завданням залишається необхідність розробки критеріїв ранньої діагностики АГ за даними ДМАТ у дитячому віці, що визначить основні напрямки подальшого розвитку й використання даного методу. Незважаючи на поширеність ДМАТ, він не знайшов розповсюдженості у групі пацієнтів з КоА в післяопераційному періоді. Лікарі педіатри та дитячі кардіологи призначають обстеження лише при наявності скарг та зафіксованих високих цифрах АГ під час оглядів, тому в літературі немає статистичних даних щодо частоти АГ або «гіпертонічних відповідей» у дітей після хірургічного втручання щодо вади аорти. Тому вкрай важливе рутинне застосування ДМАТ даній когорті пацієнтів особливо в післяопераційному періоді для ранньої діагностики АГ.

1.6 Якість життя у дітей після хірургічної корекції коарктації аорти

В останні роки констатується зниження смертності дітей з КоА за рахунок застосування нових оперативних методик [23, 33, 44, 51]. Одним з перспективних напрямків оцінки стану здоров'я дітей стало вивчення якості їх життя [3, 10, 56].

Якість життя – це інтегральна характеристика фізіологічного, психологічного та соціального функціонування здорового та хворого, що базується на суб'єктивному сприйнятті самої людини. Дані про якість життя дітей після операції вкрай суперечливі [56, 67, 92, 104]. На думку одних авторів [145, 147], якість життя таких дітей наближується до здорових. За дослідженнями інших – має місце зниження якості життя [55, 60, 61, 173, 82], при цьому залишається спірним роль різних факторів: тяжкість вади [105], вид оперативного втручання [142, 145], тривалість операції [37, 95, 110], кількість

перенесених операцій [105, 145], психологічних та соціальних чинників [3, 61, 80, 94, 111].

Визначення показників, що впливають на якість життя дітей з КоА після операції, надасть можливість розробленню та впровадженню індивідуальних заходів щодо її поліпшення для даної групи пацієнтів.

Таким чином, можна зробити висновок, що артеріальна гіпертензія залишається, на сучасному етапі, найбільш розповсюдженим ускладненням коарктації аорти [44, 55, 61, 68, 70, 73]. Механізми розвитку до оперативного втручання, наслідки довготривалої артеріальної гіпертензії описані достатньо детально [74, 116, 133], але причини розвитку в післяопераційному періоді, методи діагностики та раннього прогнозування її розвитку особливо у дитячого населення викликають багато спірних питань та протиріч [55, 75, 79, 123, 132]. У багатьох дослідженнях виявлено, що АГ є головним фактором зниження якості життя як в до-, так і в післяопераційному періоді [61, 73, 122]. Роль морфофункціональних змін та судинна дисфункція, не викликають сумніву у розвитку АГ [5, 10, 55, 71, 75, 83, 118, 138], структурні аномалії аортального клапану сприяють підтриманню високого артеріального тиску після хірургічного лікування вади [128, 135].

Враховуючи системний характер патології, спостереження категорії дітей з КоА в до- та в післяопераційному періоді, повинно мати системний мультидисциплінарний підхід з урахуванням низки індивідуальних особливостей перебігу хвороби, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження кожного пацієнта.

2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених груп

Робота розпочиналася в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького (ДНМУ) МОЗ України на базі відділення дитячої кардіології, кардіохірургії і реабілітації, а також в умовах консультативної поліклініки Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України, що були клінічними базами кафедри педіатрії факультету інтернатури та післядипломної освіти, в лабораторії «Нова діагностика» ІНВХ ім. В.К. Гусака

НАМН України (ліцензія № 539668 від 22.04.2010) протягом 2010-2014 рр. Дослідження відповідає всім етичним нормам наукових праць, про що свідчить дозвіл етичного комітету ДНМУ МОЗ України. З 2018 року була продовжена в Харківському національному медичному університеті (ХНМУ) МОЗ України на базі кафедри педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ та КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Харків та у відділенні дитячої кардіохірургії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», лабораторні дослідження проводилися у Центральній науково-дослідницькій лабораторії ХНМУ.

При виконанні роботи брали за основу загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи: основні стандарти GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1966) [114], Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997) [134]; Гельсінську декларацію світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.) [52, 125, 131]; Міжнародне керівництво щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences–CIOMS) [87] і наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, що підтверджено комісією з питань етики Харківського національного медичного університету (протокол засідання № 8 від 03 жовтня 2018 р.).

Перед проведенням обстеження всі діти і їхні батьки були проінформовані про характер клінічного та параклінічного дослідження, була отримана згода обстежуваних і їхніх родичів на участь.

Проведений ретроспективний аналіз 87 історій хвороб та карт розвитку пацієнтів обох статей (60 хлопчиків та 27 дівчаток) з КоА у віці від 3 днів до 18 років, які знаходилися у відділенні дитячої кардіології, кардіохірургії і реабілітації. Діти знаходилися у відділенні для обстеження щодо подальшої хірургічної корекції вади серця або для планового огляду після операції.

Критерієм включення у дослідження добового моніторингу артеріального тиску з'явилося підвищення систолічного й\або діастолічного артеріального тиску вище 95-го процентіля кривої розподілу АТ для відповідної

статі, росту й віку на 3-х візитах до лікаря з інтервалом в 10-14 днів. Основну групу для проведення добового моніторингу АТ склали 24 дитини після хірургічної корекції КоА віком від 6 до 12 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, рівень артеріального тиску в яких не перевищував 89-го перцентіля кривої розподілу АТ.

Критерії виключення – виключалися зі списку учасників хворі дитячого віку, які не бажають приймати участь в дослідженнях, або ті, родичі яких не давали згоду на ці дослідження; діти з супутньою соматичною патологією, що могла бути причиною наявності артеріальної гіпертензії.

Комплекс обстеження включав: 1) збір анамнезу; 2) фізикальне обстеження; 3) лабораторно-інструментальне обстеження: клінічний аналіз крові та сечі, визначення рівня глюкози крові, стандартну електрокардіографію, ехокардіографію з доплеровським дослідженням серця та судин. Артеріальний тиск визначали на верхніх і нижніх кінцівках. З метою виключення вторинного генеза підвищення АТ проводили електроенцефалографію, ультразвукове дослідження нирок, надниркових залоз, щитоподібної залози, брахіоцефальних судин, визначення електролітів крові (калію, натрію, кальцію), дослідження ліпідного профілю (загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів високої, низької і дуже низької щільності).

Виходячи з мети та завдань дослідження, у дітей з підвищеним рівнем АТ було використано наступний алгоритм обстеження. Збір скарг і анамнезу здійснювали шляхом прямого спілкування з дитиною, її батьками, а також при роботі з медичною документацією («Медична карта стаціонарного хворого» ф. № 003/о; «Історія розвитку дитини» ф. № 112/о, з наступним внесенням інформації в індивідуальну карту пацієнта. При зборі анамнезу реєстрували: строк проведення оперативного лікування вади серця, вид оперативної корекції, тривалість часу, протягом якого констатувався підвищений АТ, наявність і характер патології вагітності, пологів, неонатального й грудного віку, особливості стану здоров'я дитини в наступні вікові періоди, наявність надмірного вживання повареної солі, паління, вживання алкоголю, раніше перенесені травми, у тому числі черепно-мозкові.

Інформацію про наявність шкідливих звичок одержували за результатами псевдоанонімного анкетування (з попереднім кодуванням виданих дітям анкет).

Спадкову обтяженість щодо гіпертонічної хвороби і її ускладнень, інших серцево-судинних захворювань і цукрового діабету вивчали в осіб 1-го та 2-го ступеня споріднення.

Тривалість гіпертензивного анамнезу в обстежених дітей, уважали з моменту вперш зареєстрованого підвищення АТ.

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз 87 історій хвороб дітей з коарктацією аорти з метою вивчення анамнезу захворювання та життя, клінічних проявів, перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

На другому етапі проведено добове моніторування артеріального тиску та холтерівське моніторування ЕКГ 24 пацієнтам в післяопераційному періоді з метою вивчення особливостей показників артеріального тиску; у 46 пацієнтів визначено рівня оксиду азоту, як показника ендотеліальної дисфункції в сироватці крові та можливий фактор підтримки АГ в післяопераційному періоді; проведено гістологічне дослідження 15 інтраопераційних біоптатів аорти в місці звуження; проведена оцінка якості життя 56 дітей після операції.

Третім етапом дослідження було на основі отриманих даних створення оригінальної методики обстеження та перебігу артеріальної гіпертензії в післяопераційному періоді.

2.2 Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження

Загальноклінічне обстеження хворих. Клінічний огляд проводили із застосуванням загальноприйнятих методів. При антропометричних вимірах довжину тіла оцінювали за допомогою станкового ростоміра з точністю до 1 мм, масу тіла – на медичних вагах з точністю до 0,1 кг.

Для оцінки співвідношення маси і довжини тіла використовували індекс Кетле, котрий обчислювали за формулою: маса (кг)/ довжина тіла² (м²). Інтерпретацію індексу проводили за даними Т.І. Cole, М.С. Bellizzi, К.М. Flegal, W.Н. Dietz (2000).

Вимір рівня АТ проводили методом Короткова за допомогою мембранного педіатричного вимірника артеріального тиску ІАДМ-П. Відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2014), рекомендації Американського товариства гіпертензії (2017) і Американської педіатричної академії (2017) вимір АТ проводили не раніше, ніж через 1 годину після прийому їжі, припинення фізичних навантажень, перебування на холоді, паління, вживання кави. Визначення АТ здійснювали в тихій, спокійній обстановці при комфортній температурі. Перед процедурою дитина протягом 5 хвилин відпочивала, під час виміру АТ пацієнт перебував у положенні сидячи, опираючись на спинку стільця, при цьому рука перебувала на підтримуючій поверхні (стіл). Вимір АТ проводили на 2-х руках. Повторне визначення АТ здійснювали через 3 хв. після повного випускання повітря з манжети. Додаткові виміри проводилися, якщо показники АТ розрізнялися більш ніж на 5 мм рт. ст. Враховували середні значення з 3-х вимірів, виконаних на одній руці. При вимірі АТ на нижніх кінцівках манжету відповідного розміру накладали на стегно так, щоб центр гумової камери розташовувався над стегновою артерією на внутрішній поверхні стегна, а нижній край манжети був на 2-2,5 см вище підколінної ямки [89, 151].

У зв'язку з доведеною залежністю АТ у дітей від віку, статі, ваги й росту, визначення значення 90-го та 95-го процентилів САТ і ДАТ проводили за допомогою спеціальних таблиць, заснованих на результатах популяційних досліджень [107, 151].

Стандартну електрокардіографію (ЕКГ) проводили на електрокардіографах «ЕКІТ - 03М2», «ЕКІТ - М2» («Аксіон», Іжевськ), «MIDAC-ЕКІТ» (Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях (стандартних, посилених від кінцівок і грудних VI – V6). За нормативи електрокардіографічних показників приймали дані, рекомендовані М.К. Осколковою (2001), Л.М. Макаровим (2006).

Холтерівське моніторування ЕКГ і добове моніторування АТ здійснювали за допомогою апарата «Кардіотехніка 4000АТ» фірми «Інкарт» (Санкт-Петербург) і «CardioTens» (Meditech, Угорщина).

Дитина і її батьки вели щоденник спостережень, у якому фіксували самопочуття, виконуваний вид діяльності, відчуття обстежуваного, час засипання

та пробудження, прийому їжі й інших фізіологічних актів, виконання функціональних проб.

При аналізі даних, отриманих при ДМАТ, оцінювали:

- середні значення АТ (сistolічного, діастолічного) за добу, день і ніч;
- максимальні й мінімальні значення АТ в різні періоди доби;
- показники «навантаження тиском»: індекс часу гіпертензії, індекс площі гіпертензії за добу, день і ніч;
- варіабельність АТ;
- добовий індекс (ступінь нічного зниження АТ).

Всі параметри ДМАТ аналізували окремо по САТ і ДАТ для кожного часу доби (день, ніч) та у підсумку за добу.

За середніми значеннями АТ були отримані дані, що відбивають найбільш достовірний рівень АГ. За належні середні значення 95-го процентіля за даними ДМАТ залежно від росту були прийняті показники [118].

Варіабельність АТ обчислювали за стандартним відхиленням середнього значення АТ. Для дітей 16 років і більше за нормативні показники варіабельності вважали: САТ у денний і нічний час – 15 мм рт. ст., ДАТ удень – 14 мм рт. ст., уночі – 12 мм рт. ст.

Добовий індекс – ступінь нічного зниження АТ, розраховували як різницю між середніми денними й нічними значеннями АТ у відсотках від денної середньої величини за формулою:

$$ДІ=(серАТден.-серАТніч.):серАТден. \times 100 \%$$

За величиною ДІ були виділені наступні групи пацієнтів:

- 1) нормальна (оптимальна) ступінь нічного зниження АТ – «dippers» (ДІ 10-20 %);
- 2) недостатній ступінь нічного зниження – «non-dippers» (ДІ<10 %);
- 3) підвищений ступінь нічного зниження АТ – «over-dippers» (ДІ>20 %).

Одночасно з ДМАТ реєстрували показники варіабельності ритму серця. Дослідження й аналіз ВСР проводили відповідно до рекомендацій Комітету експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства електрокардіостимуляції та електрофізіології (1996).

Протягом 24 годин до дослідження й у період моніторингу пацієнти не приймали препарати, що діють на ВСР, не вживали каву, не одержували медикаментозне лікування та фізіотерапевтичні процедури.

Для оцінки стану судин очного дна, як органу-мішені, діти були консультовані окулістом. Визначали наявність спазму й звуження артерій, геморагій, ексудації, набряку диска зорового нерву.

Ультразвукове дослідження серця проводили в «М» та «В»-режимах з використанням датчика 3,5 МГц і кутом розгорнення 80° на апараті «ACUSON» фірми «ASPEN» (США) за стандартною методикою, рекомендованою асоціацією фахівців з ехокардіографії [65]. До показників внутрішньосерцевої гемодинаміки відносили: кінцево-діастолічний (КДО, см³) та кінцево-систолічний (КСО, см³) об'єми лівого шлуночка; ударний об'єм (УО, мл); хвилинний об'єм (ХО, л/хв); фракцію викиду (ФВ,%); серцевий індекс (СІ, л/хв/м²). Проводили доплерівське ехокардіографічне дослідження з визначенням систолічної функції лівого шлуночка, діастолічної функції шлуночків на основі аналізу трансмітрального і транстрикуспідального потоків; визначення середнього тиску в легеневій артерії (за трикуспідальною регургітацією, рівнянням Бернуллі), визначення градієнту тиску в місці коарктації, аналізували стан висхідної аорти, вивчали розміри дуги аорти, безпосередньо місце коарктації та нижчерозташовані сегменти. Крім того, вивчали взаєморозташування магістральних судин, серцеві перегородки, лінійні розміри камер серця, стан клапанного апарату та підклапанних структур, скоротливу здатність міокарду, товщину задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки.

Лабораторні. У 61 дитини (основну групу склали 46 дітей з підвищеним АТ: 17 дітей зі СтаГ, 29 – з ЛАГ і 15 практично здорових дітей віком від 12 до 17 років) вивчено рівень нітриту, як кінцевого продукту оксиду азоту, його стабільного метаболіту. Показник рівня нітриту визначали в сироватці крові [48]. Збір крові здійснювали уранці з 8.00 до 10.00 натще, обов'язковою умовою була відсутність медикаментозної терапії. За 3 дні до дослідження пацієнтові призначалася дієта, котра виключала продукти, що містять велику кількість екзогенних нітратів (копчені продукти, ковбасні вироби, овочі, продукти, що містять консерванти). Кров центрифугували протягом 5 хвилин при 2000 об/хв.

Зразки крові депротейнізували шляхом додавання до 0,4 мл сироватки 0,8 мл 0,5 N NaOH і 0,8 мл 10 % розчину сульфату цинку. Вміст пробірки перемішували 30 сек і центрифугували протягом 15 хв. при 9000 об/хв. 1,5 мл надосатової рідини змішували з рівним обсягом реактиву Грисса (1 % сульфаніламід, 0,1 % нафтилендіаміну, 2,5 % фосфорної кислоти) і інкубували 10 хв. при кімнатній температурі. Абсорбцію розчину вимірювали при довжині хвиль 540 нм. Як стандарт використовували нітрит натрію.

Отримані показники порівнювали з показниками здорових дітей контрольної групи.

Гістологічні. Проводили дослідження інтраопераційних біоптатів (ділянки звуженої частини аорти, що видалялися при хірургічному втручанні щодо КоА у дітей віком від 1 місяця до 8 років) у відділенні дитячої кардіології, кардіохірургії і реабілітації Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України (3 пацієнта) та у відділенні дитячої кардіохірургії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» (12 пацієнтів). Після фіксації в 10%-му нейтральному розчині формаліну і звичайної проводки гістологічні зрізи аорти фарбували гематоксиліном-еозином. Вивчалися клітинно-матриксні взаємовідносини у будові стінки аорти. Фіксувалися зміни у будові середнього та внутрішнього шарів аорти (гладких міоцитів, міофіброblastів, фіброblastів), що стосуються співвідношення різних типів, їх кількості, вираженість дегенеративних, проліферативних процесів та фіброзу. Мікроскопію проводили за допомогою програмно-мікроскопічного комплексу, що включав світловий мікроскоп Olympus CX 31 та цифрову відеокамеру Olympus LC 20.

Якість життя дітей після хірургічного лікування коарктації аорти вивчали за допомогою англійської версії опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module) [60], перекладеного на українську мову. Опитувальник складається з 27 багатоаспектних пунктів і включає в себе 6 шкал: 1) Серцеві проблеми і симптоми (7 пунктів), 2) Лікування II (5 пунктів), 3) Сприйняття фізичної зовнішності (3 пункти), 4) Тривога з приводу лікування (4 пункту), 5) Когнітивні проблеми (5 пунктів), 6) Комунікабельність (3 пункти). В опитувальнику йшла оцінка, на скільки кожне

питання було проблемним для пацієнта протягом минулого місяця. При відповідях батьків використовувалася 5-бальна шкала оцінки (0 – ніколи не є проблемою, 1 – майже ніколи не є проблемою, 2 – іноді є проблемою, 3 – це часто проблема; 4 – майже завжди проблема). Пункти послідовно перетворювали в шкалу зі значеннями від 0 до 100, де 0 – 100, 1 – 75, 2 – 50, 3 – 25, 4 – 0. Більш висока оцінка вказувала на меншу кількість симптомів або проблем. Чим вищий бал, тим краща якість життя. Індивідуальна шкала оцінки розраховувалася як сума значень, поділена на кількість пунктів з відповіддю.

2.3 Статистичні методи

Статистична обробка даних проводилася з використанням функціональних можливостей MS Excel (Microsoft Office 2019 Ukrainian Academic, номер ліцензії 74232002) та Statistica 10.0 (номер ліцензії STA999K347156-W), застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу.

Для порівняння вибірових часток, використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія, коефіцієнт кореляції Пірсона (r), регресійний аналіз. Для порівняння двох незалежних вибірок використовували медіанні значення (Me), верхній (Uq) та нижній (Lq) кватиль, непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW) за допомогою пакета програм STATISTICA 7.0.; рангову кореляцію Спірмена (R_{Sp}). В роботі використовувалася однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [41].

3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Клінічна характеристика дітей з коарктацією аорти

Проведений аналіз історій хвороб і карт розвитку 87 дітей обох статей (60 хлопчиків і 27 дівчаток): у віці від 3 днів до 18 років з коарктацією аорти, що знаходилися у відділенні дитячої кардіології, кардіохірургії і реабілітації, Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України за період з 2005 по 2014 рр. з метою аналізу анамнезу життя та захворювання, перебігу вагітності та роді, особливостей клінічної симптоматики у різних вікових групах, визначення супутньої кардіологічної та соматичної патології. Всім пацієнтам діагноз коарктації аорти, був підтверджений доплер-

ехокардіографічним дослідженням. Аналізували скарги, анамнез захворювання і життя, дані об'єктивного обстеження, результати загальноклінічних та інструментальних методів дослідження (стандартна ЕКГ, Дп-Ехо-КГ, 24-годинне моніторування ЕКГ і АТ, триплексне сканування судин голови, шії і нирок).

В рамках ретроспективного аналізу всього було досліджено 87 пацієнтів, з яких 60 – чоловічої статі, 27 – жіночої від 3 днів від народження до 18 років. Статевовіковий розподіл пацієнтів представлено на рис. 3.1.1

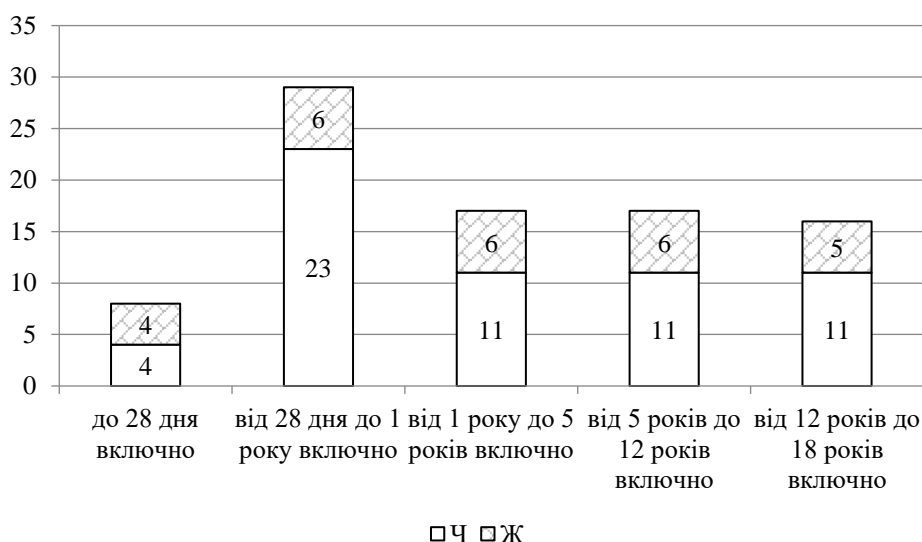


Рисунок 3.1.1 – Розподіл пацієнтів за статевовіковою структурою

На першу вікову групу (до 28 дня включно) припало 9,2 % пацієнтів, на другу (від 28 дня до 1 року включно) – 33,3 %, третю (від 1 року до 5 років включно) та четверту склали (від 5 років до 12 років включно) по 19,5 %, на останню припало (від 12 років до 18 років включно) 18,4 %.

Аналіз віку, в якому була діагностована вада серця, виявив, що у 2 дітей КоА припущена пренатально на 32-му тижні вагітності та підтверджена після народження, у 55 дітей – на першому році життя, у 13 пацієнтів у віці від 1 до 5 років, у 14 пацієнтів – після 5 років, у 2 дітей – після 16 років. У 1 дитини не вдалося з'ясувати вік, в якому була виявлена мальформація.

Ізольовану форму КоА мали 23 дитини, поєднання КоА з іншими ВВС – 64 дитини, при цьому у 21 пацієнта – з одним його видом, у 10 пацієнтів – з двома, у 8 пац. КоА мала асоціацію більш ніж з двома ВВС. У 28 дітей КоА поєднувалася з МАРС (аномальні хорди в порожнині лівого шлуночка),

двустулковим аортальним клапаном (16), відкритим овальним вікном (7) або одночасним їх поєднанням (5).

Аналіз анамнестичних даних дітей з КоА показав, що у 33 пацієнтів діагностовано перинатальне ураження ЦНС, 21 дитина хворіла на гострі респіраторні інфекції більше ніж 6 разів на рік, у 6 дітей констатована позалікарняна пневмонія на першому році життя. Цьому сприяла легенева гіперволемія, що виникла у цих дітей при поєднанні КоА з септальними дефектами і ВАП.

Вивчаючи акушерський анамнез, констатовано, що у 28 жінок вагітність протікала без особливостей, у 2 пацієнтів анамнез життя з'ясувати не представлялося можливим, у 1 жінки – вагітність протікала на тлі загострення хронічного пієлонефриту, великого плоду за даними УЗД. При цьому у 1 жінки констатована міопія, маловоддя, проводився кюретаж порожнини матки; 1 жінка відзначала контакт з дезінфікуючими засобами протягом всієї вагітності, 1 жінка палила на протязі всієї вагітності. У 1 жінки вагітність протікала на тлі кольпіту, аднекситу, ожиріння 2 ст., 1 жінка відмічала синкопальні стани, артеріальну гіпотензію під час вагітності; у 14 жінок під час вагітності діагностована анемія. В загальній кількості у 13 жінок вагітність протікала на тлі внутрішньоклітинної інфекції (діагностовані цитомегаловірусну та герпетичну інфекції, вірус Епштейн-Барра, токсоплазмоз та хламідіоз), зафіксоване зростання титру Ig G в динаміці до вищезазначених збудників; у 3 із них діти мали ізольовану КоА, у 10 жінок діти мали поєднання КоА з септальними дефектами, двустулковим аортальним клапаном та відкритою артеріальною протокою. При поєднанні герпетичної та ЦМВ інфекцій у матерів, діти мали КоА з гіпоплазією дуги з ВАП або критичну КоА в комбінації з ВАП та ДМШП. Враховуючи данні акушерського анамнезу, констатовано, що 57 жінок мали обтяжливий перебіг вагітності, що могло спричинити вплив на стан дитини як внутрішньоутробно так і після народження.

Вивчаючи спадковий анамнез дітей з КоА встановлено, що у 19 пацієнтів він був обтяжливий. Так у 3 пацієнтів анамнез обтяжливий за гіпертонічною хворобою, у 5 дітей за батьківською та материнською лініями були вроджені вади серця, а у батька 1 дитини була діагностована КоА з аномальним

відходженням правої хребетної артерії від плечеголового стовбура (була проведена операція у 17 років), у 3 пацієнтів анамнез обтяжливий за цукровим діабетом, у 5 дітей мали місце не уточнені захворювання серцево-судинної системи у родичів, у 2 дітей у батька (в 33 роки) та прадідуся (в 20 років) констатована раптова серцева смерть, у 1 пацієнта у батька діагностований хронічна ревматична хвороба.

При аналізі скарг при надходженні до стаціонару у 85 пацієнтів самопочуття було порушене, не відмічали скарг 2 хлопчика (одного і трьох років).

Батьки новонароджених і дітей першого року життя звертали увагу на задишку у спокої (ЧДР до 70 за хвилину); тривале занепокоєння дитини, що посилювалося після годування; дифузний ціаноз; недостатній приріст маси тіла, холодні на дотик нижні кінцівки.

У пацієнтів першого року життя при оцінці об'єктивного статусу звертали увагу блідість шкірних покривів із ціанозом носогубного трикутника (19 дітей), що посилювався при фізичному і емоційному навантаженні, задишка (ЧДР = 40-50 за хвилину) і тахікардія у спокої (ЧСС = 100-120 уд / хв) – 18 дітей, систолічний шум над всією ділянкою серця (20 пацієнтів), із проведенням в міжлопаткову зону та спину (6 пацієнтів). у пацієнтів дошкільного віку основними скаргами були головний біль, підвищена втомлюваність, погана переносимість фізичних навантажень. Діти відзначали біль у ногах при ходьбі і напади спастичного болю в животі. Об'єктивно мали місце блідість шкірних покривів (18 пацієнтів), задишка (ЧДР = 20-30 за хвилину) – 10 дітей, при аускультатії серця – приглушеність серцевих тонів (10 пацієнтів), тахікардія (ЧСС = 90-110 уд / хв) – 15 пацієнтів, систолічний шум над ділянкою серця (18 пацієнтів), із проведенням в ліву пахвову зону та спину (10 дітей). У 18 пацієнтів АТ на руках був підвищений, на ногах – у 17 дітей констатована відсутність пульсації на стегнових артеріях, у 3 пацієнтів її послаблення.

У школярів КоА мала відносно малосимптомний перебіг, більшість вели активний спосіб життя, займалися в спортивних секціях. При цьому порушення самопочуття у 21 проявлялося головним болем, у 13 – швидкою стомлюваністю, у 12 – кардіалгіями, 11 дітей відзначали погану переносимість фізичних

навантажень, під час яких вони відчували почуття нестачі повітря і потемніння в очах, 10 підлітків звертали увагу на наявність болю в животі, 10 дітей вказували на появу запаморочення і носових кровотеч. Диспропорційний фізичний розвиток з переважанням верхньої половини тулуба констатовано у 17 дітей. Об'єктивно констатована блідість шкірних покривів (17 пацієнтів), приглушеність серцевих тонів (13 пацієнтів), тахікардія (10 дітей) та систолічний шум над всією ділянкою серця (20 пацієнтів), показники артеріального тиску на руках вище 95 процентіля мали 18 пацієнтів, у 12 підлітків пульс на стегнових артеріях був відсутній, у 4 дітей – послаблений, у 2 пацієнтів був задовільних властивостей. У 51 пацієнта мав місце гармонійний фізичний розвиток, у 5 пацієнтів – дисгармонійний за рахунок параметрів окружності грудної клітки, у 15 пацієнтів фізичний розвиток був низьким.

Фенотипічні і вісцеральні ознаки сполучнотканинної дисплазії були діагностовані у 42 дітей.

Найбільш частим супутнім захворюванням, виявленим у дітей першого року життя, було перинатальне ураження центральної нервової системи (ЦНС) – 33 дитини, рахіт – 14 пацієнтів. У 2 дітей КоА була одним із проявів синдрому Шерешевського-Тернера (моносомія за X-хромосомою).

Поряд з ВВС у цих пацієнтів мали місце інші вади розвитку: аномалії будови сечовидільної системи (підковоподібна нирка) – 1 дитина, лімфатичної системи (лімфатичний набряк дистальних відділів кінцівок) – 1 пацієнт, звивистість черевного стовбура і верхньої брижової артерії – 1 пацієнт, вроджена гідроцефалія – 1 пацієнт, порушення ритму серця у вигляді надшлуночкової тахікардії – 3 дитини, пролапс передньої стулки мітрального клапану – 6 пацієнтів, спинномозкова кила – 1 пацієнт, вроджена катаракта – 1 пацієнт.

На стандартній ЕКГ у дітей перших 3 місяців життя реєстрували ознаки перевантаження правих відділів серця (високі зубці R у правих відведеннях, зсув перехідної зони до лівих грудних відведеннях, глибокі зубці S в лівих грудних відведеннях). У віці старше 3 місяців – ознаки перевантаження лівих відділів серця і гіпертрофії лівого шлуночка (зміщення перехідної зони вправо, розширення зубців R в лівих грудних відведеннях, глибокі зубці S в правих грудних відведеннях високі зубці T в V5 і V6). У 11 пацієнтів виявлена синусова

тахікардія, у 4 пацієнтів – порушення внутрішньошлуночкової провідності. Синусовий ритм з нормальними показниками частоти серцевих скорочень мали 19 дітей (21,83%). За даним добового моніторування ЕКГ за Холтером у всіх пацієнтів реєструвався синусовий ритм, міграція водія ритму по передсердям констатована у 2 дітей; у 2 підлітків зафіксована синусова аритмія, у 1 пацієнта епізоди сино-атріальної блокади без гемодинамічно значущих пауз ритму, також на тлі НБПНПГ зафіксований WPW-синдром, порушення ритму серця у вигляді надшлуночкової екстрасистої констатовані у 6 пацієнтів, шлуночкова екстрасистоля 2 градації Ryan визначалася у 5 дітей. Слід зазначити, що 5 пацієнтів мали безболісні прояви ішемії міокарда – значна елевація сегмента ST у нічній час; у 4 дітей зафіксована косонизхідна депресія сегмента ST у стані спокою, синусова тахікардія констатована у 8 пацієнтів. При проведенні Ехо-КГ у 33 пацієнтів (37,93 %) виявлена гіпертрофія лівого шлуночка, 21 пацієнт (24,13 %) мав за даними ультразвукового дослідження нормальну геометрію порожнин та структур серця, у 20 пацієнтів (22,98 %) констатована гіпертрофія з дилатацією порожнини лівого шлуночка, у 5 пацієнтів – дилатація лівого шлуночка, у 5 пацієнтів констатована різка гіпертрофія лівого шлуночка зі зниженням скоротливої функції, у 1 пацієнта – різка дилатація порожнини ЛШ, у 2 дітей діагностована різка дилатація правих відділів серця. Отримані зміни геометрії відділів серця обумовлені асоціацією КоА з іншими ВВС. За даними Дп-Ехо-КГ у 5 пацієнтів в пізньому післяопераційному періоді був констатований рестеноз із підвищенням градієнту тиску на низхідній аорті від 60 до 80 мм рт.ст., що потребувало повторного оперативного втручання.

Таким чином, провівши ретроспективний аналіз історій хвороб дітей з коарктацією аорти, були визначені строки діагностики коарктації аорти; найбільш часті інші ВВС та супутня соматична патологія у даної категорії пацієнтів; визначені особливості перебігу вагітності та пологів у жінок; проаналізований спадковий анамнез; визначені особливості скарг та клінічної симптоматики у різних вікових категоріях; дані інструментальних методів дослідження. Отримані дані даватимуть змогу ретельно проводити збір анамнезу життя та захворювання, клінічного та інструментального обстеження

вищезазначеної групи пацієнтів, звертати увагу на особливості ведення дітей в післяопераційному періоді.

На основі отриманих даних була створена індивідуальна карта спостереження пацієнта з КоА.

Індивідуальна карта спостереження пацієнта з коарктацією аорти

ППП _____

№ IX _____ м ж Вік _____

Адреса _____

Діагноз _____

Маса _____ Зріст _____ Поверхня тіла _____

Телефон батьків _____

Коли діагностова КоА _____

-Первинно

- Повторно

Анамнез захворювання _____

Анамнез життя _____

-вагітність _____ -пологи _____ -викидні в анамнезі _____

-недоношеність _____ -обвиття _____

-жовтяниця _____ -проф. шкідливості _____

-ВУІ _____ - реанімац.заходи _____ -ВВР _____

-перинатальне ураження ЦНС _____ -TORCH _____

-м при народженні _____ - зріст при народженні _____ - ОША _____

-ГВ _____ -гіпоксія у пологах _____ - часті ГРВІ _____

пневмонія _____ - дитячі інфекції _____

інше _____

Фізичний розвиток _____

Скарги

-немає -гол. біль -головокружіння -кардиалгії -серцебиття- - перебої

-втома, емоц. лабільність -підвищення АТ -синкопе -задишка -біль в кінцівках -нос. кровотечі -

неспокій після годування -біль в животі -кишкові кольки -змінений стул

-погана переносимість фіз. навантажень -блідість/ цианоз шкіри -порушення сечовипускання

-інше _____

Об'єктивно:

- невролог. симптоматика -блідість -набряки -цианоз -гіпертензія -гіпотензія

-тахикардія (незнач., помірна, значна) -приглушеність тонів -задишка

-АТ на руках пр. _____ ліва- _____ - ЧСС- _____

-АТ на ногах _____

-межі серця _____ -систолічний шум _____ -ЧДР _____

-пульс на стегнових артеріях _____

-паренхиматозні органи: печінка- _____ -селезінка _____

-фіз. випорожнення _____

Клін. ан. крові _____

За. ан.сечі _____

ЕКГ _____

ЕхоКГ первинне _____

- КДО- _____ КДР- _____ - ФВ _____ -ФУ- _____ -УО- _____

- градієнт на низх. аорті _____ -розміри дуги аорти _____

- ЛШ _____ - ЛП _____ -ПП- _____ -ЗСЛШ- _____ -КСО- _____ МШП _____

-тиск в легеневій артерії _____ - КСР- _____ -ПШ- _____

Холтерівське моніторування _____

Зондування порожнин серця _____

ТС брахіоцефальних судин _____

ТС черевного стовбура _____

УЗДГ брахіоцефальних судин _____

УЗД ОЧП _____

МРТ _____

ЕЕГ _____

Хірургічна корекція _____

ЕхоКГ (контроль) _____

Гістологічне дослідження _____

Ускладнення: в ранньому п/о періоді - _____

- реКоА _____ - АГ - легенева гіпертензія _____ - відставання в розвитку _____

- інсульт _____ -порушення зору _____

інше _____

Супутня патологія:

-анемія _____ -жовтяниця _____ - гіпотрофія _____ -пролапс МК _____

-тимомегалія _____ - СНДСТ _____ -кардіопатія _____ -інші вади розвитку _____

-піелонефрит _____ -рахіт _____ -ожиріння _____ -генетичні синдроми _____

-перинатальне ураження ЦНС _____ -порушення ритму серця _____

Асоціація з іншими вадами серця:

-ВАП _____ - ВОВ _____ -ДМШ - ДМПП _____ -двустулковий Ао _____ -гіпоплазія дуги аорти _____ -критична КоА _____

інше _____

Лікування _____

Рекомендації _____

Оксид азота- _____

Ехо-КГ в динаміці _____

3.2 Оцінка показників добового моніторування артеріального тиску у дітей в післяопераційному періоді

Добове моніторування АТ (ДМАТ) було проведено 44 дітям. При аналізі даних ДМАТ оцінювали середні значення АТ (систоличного та діастолічного вдень, вночі, за добу); показники «навантаження тиском» за добу, вдень і вночі; варіабельність АТ.

Основну групу склали 24 дитини після оперативного лікування КоА, у яких констатовані цифри АТ вище 95-го процентіля кривої розподілу АТ. Серед них 18 (75 %) хлопчиків та 6 (25 %) дівчаток ($p=0,0012$) (переважають хлопчики). Контрольну групу склали 20 здорових дітей, серед них 15 (75%) хлопчиків та 5 (25%) дівчаток ($p=0,0031$) (переважають хлопчики). За розподілом за статтю групи не відрізнялися. Вікова періодизація дослідження: молодший шкільний вік (від 6 до 11-12 років); середній шкільний вік (підлітковий) (від 12 до 15 років). Дітей молодшого шкільного віку було в основній групі 11 (45,8 %), в контрольній – 11 (55,0 %), $p=0,7927$ (не відрізнялися). Дітей середнього шкільного віку було в основній групі – 13 (54,2 %), в контрольній – 9 (45,0 %), $p=0,5554$ (не відрізнялися й за віком). Відсутність статевої та вікової відмінності дозволило проводити порівняння груп.

У хворих на КоА незміненими показниками АТ розглядалися значення систолічного і діастолічного АТ нижче 90 процентіля; високим вважали значення від 95 і вище; рівень систолічного артеріального тиску і діастолічного АТ в межах від 90 до 95 – визначили як високий нормальний тиск. За даними ехокардіографічного дослідження рекоарктація виключена у всіх пацієнтів. У дітей основної та контрольної груп виключені ймовірні причини розвитку АГ вторинного генезу.

З метою отримання порівняльних даних про функціональний стан міокарда в основній та контрольній групах проаналізовано наявність різниць у середніх (медіанах) показників центральної гемодинаміки представлених у вигляді індексів шляхом перерахунку на 1 м² поверхні тіла. Статистично вірогідні відмінності були констатовані між ехокардіографічними показниками в основній та контрольній групі серед усіх аналізованих за такими показниками, як: кінцево-діастолічний індекс; ударний об'єм; ударний індекс; хвилинний об'єм; систолічний індекс; частота серцевих скорочень.

Виходячи з вищезазначеного, у групі дітей з АГ в післяопераційному періоді відзначаються явища зниження компенсаторних функцій серця через тривалий вплив підвищеного тиску, які не були нівельовані хірургічним втручанням.

Під час вимірювань за методом Короткова цифри систолічного і / або діастолічного АТ у дітей основної групи відповідали показникам вище 95-го процентіля кривої розподілу АТ для відповідної статі, віку і росту у 20 пацієнтів, у 4 дітей цифри відповідали високому нормальному АТ. У дітей контрольної групи рівень артеріального тиску не перевищував 89-го процентіля кривої розподілу АТ для відповідної статі, віку і росту.

Діти основної групи відмічали наявність скарг на головний біль, кардіалгії, погане самопочуття при фізичних навантаженнях, задишку (табл. 3.2.1). Головний біль був здавлюючого характеру в скроневій та потиличній ділянках та супроводжувався шумом у вухах і запамороченнями, цифри АТ при вимірюваннях вдома були вище 95 процентіля. Пацієнти також відзначали болі в серці, задишку при незначних фізичних навантаженнях.

Діти контрольної групи скарг не мали та порушень самопочуття під час фізичних навантажень при проведенні добового моніторування не відмічали.

Таблиця 3.2.1 – Скарги пацієнтів при надходженні до стаціонару (n=24)

Скарги пацієнтів	Частота зустрічаємості	
	Абс.	%
Головний біль	22	91,6%
Задишка	18	75,0%
Погане самопочуття при фізичних навантаженнях	15	62,5 %
Кардіалгії	10	41,6%

У більшості випадків (17 дітей) цифри діастолічного АТ відповідали гіпотензії (70,8 %), при цьому цифри систолічного АТ були характерні для гіпертензії у 15 пацієнтів (62,5 %), нормальні показники отримані у 9 пацієнтів (37,5 %).

Індекси «навантаження тиском» систолічного і діастолічного АТ у дітей основної групи характерні для стабільної артеріальної гіпертензії отримані у 6 пацієнтів (25,0 %), у 10 пацієнтів (41,6 %) – для лабільної гіпертензії, нормальні показники індексу «навантаження тиском» були зафіксовані у 8 пацієнтів (33,0 %).

При оцінці й аналізі циркадного профілю АТ у дітей основної та контрольної групі виявлена розбіжність ступеня нічного зниження АТ. В основній групі показники добового індексу систолічного АТ (ДІ САТ) у 66,7 % відповідали показникам «dipper»; у 33,3 % пацієнтів з КоА – «non-dipper».

Добовий індекс діастолічного АТ (ДІ ДАТ) у дітей основної групи характеризувався тим, що лише у 50,0 % ДІ ДАТ коливався в межах 10-20 %, у 33,3 % – відзначалося недостатнє нічне зниження діастолічного АТ («non-dipper»), а у 16,7 % – підвищений ступінь зниження діастолічного АТ уночі («over-dipper»).

У 90,0 % дітей контрольної групи добовий індекс систолічного АТ та у 85,0 % добовий індекс діастолічного АТ був вище 10 %, але не вищий за 19,0 %, тому вони склали групу «dipper».

Зниження діастолічного тиску у пацієнтів основної групи може бути обумовлене вегетативними розладами нервової системи після перенесеного оперативного втручання, порушеннями механізмів авторегуляції центральної гемодинаміки, констатуватися на тлі прийому антигіпертензивних препаратів та бути наслідком ендотеліальної дисфункції на тлі дисплазії сполучної тканини.

Оцінка показників добового профілю АТ у пацієнтів з КоА після операції (табл. 3.2.2) сприятиме більш детальному вивченню патогенетичних механізмів формування гіпертензії й прогнозуванню перебігу патологічного процесу, даватиме дані про показники АТ як у стані спокою, але і під час фізичних навантажень.

Таблиця 3.2.2 – Порівняльна характеристика показників моніторингу АТ за добу у дітей (n=44)

Показник, одиниці вимірювань	Групи		P (MW)
	Основна (n=24) Me (Lq; Uq)	Контрольна (n=20) Me (Lq; Uq)	
Сер. САТ 24 мм.рт.ст.	120 (116,5; 130)	123 (117,5; 125,5)	0,7884
Сер. ДАТ 24	62,5 (55; 75)	75 (72; 76)	0,0264

мм.рт.ст.			
САТ день мм.рт.ст.	126,5 (120; 135)	125,5 (122; 131)	0,7175
ДАТ день мм.рт.ст.	72,5 (57; 78,5)	78 (78; 80)	0,0056
САТ ніч мм.рт.ст.	111,5 (104,8; 118,3)	116,5 (108,8; 119,3)	0,3314
ДАТ ніч мм.рт.ст.	62,5 (49,5; 65,5)	64 (60; 65)	0,1355
ЦІ САТ	16 (11,5; 17)	14,5 (10; 18)	0,1010
ЦІ ДАТ	14,5 (10; 18)	11,5 (9,75; 16)	0,1623

При оцінці варіабельності АТ можна констатувати відсутність достовірної розбіжності стандартного відхилення систолічного АТ і діастолічного АТ у дітей між групами протягом доби, у нічний та денний час, крім випадків середньодобового рівня діастолічного АТ (62,5 (55; 75)), денного діастолічного АТ (72,5 (57; 78,5)), збільшення циркадного індексу САТ (16 (11,5; 17)). Такі показники можуть опосередковано вказувати на наявність судинної дисфункції, неадекватної реакції вегетативної нервової системи, що потребує поглибленого обстеження даної категорії пацієнтів.

Таким чином, найбільш значущі порушення самопочуття у пацієнтів у післяопераційному періоді у вигляді головного болю (91,6 %) і кардіалгій (41,6 %), зниження толерантності до фізичних навантажень (62,5 %). При цьому цифри систолічного та діастолічного АТ за виміром Короткова (83,3 %) та показники добового моніторингу АТ у більшості пацієнтів відповідають гіпертензії (66,7 %). У дітей основної групи визначено статистично значуще зменшення середніх показників ДАТ за добу (62,5 (55; 75)) та ДАТ удень (72,5 (57; 78,5)); зафіксоване збільшення добового індексу САТ (16 (11,5; 17)). У 50,0 % дітей основної групи виявлено порушення циркадного профілю АТ у вигляді «non-dipper», «over-dipper». Індокси «навантаження тиском» систолічного і діастолічного АТ характерні для стабільної артеріальної гіпертензії отримані у 6 пацієнтів (25,0 %), у 10 пацієнтів (41,6 %) – для лабільної гіпертензії. Констатовано статистично

вірогідні відмінності між групами за ехокардіографічними показниками кінцево-діастолічного індексу; ударного об'єму; ударного індексу; хвилинного об'єму; систолічного індексу; частоти серцевих скорочень.

3.3 Визначення вмісту кінцевих продуктів оксиду азоту у дітей з артеріальною гіпертензією після хірургічної корекції коарктації аорти

У 61 дитини (основну групу склали 46 дітей з підвищеним АТ: 17 дітей зі СтаГ, 29 – з ЛАГ і 15 здорових дітей віком від 12 до 17 років) вивчено рівень нітриту, як кінцевого продукту оксиду азоту, як маркера ендотеліальної дисфункції.

Рівень метаболітів NO в крові групи пацієнтів з АГ, без поділу її на підгрупи склав $4,18 \pm 0,86$ мкмоль / л ($M \pm SD$ - середнє \pm стандартне відхилення); у контрольній групі – $5,51 \pm 0,69$ мкмоль / л. Порівняльний аналіз рівня метаболітів NO в групах виявив достовірне зниження його в групі з АГ ($t = -5,45$; $p < 0,001$).

Розподіливши основну групу пацієнтів з АГ на підгрупи зі стабільною і лабільною гіпертензією були проаналізовані значення вмісту метаболітів NO в підгрупах. У групі пацієнтів зі СтаГ їх рівень становив $3,74 \pm 0,79$ мкмоль / л, а з лабільною $4,44 \pm 0,80$ мкмоль / л. Підгрупи за змістом NO достовірно відрізнялися між собою ($t = 2,91$; $p < 0,01$). Ще більшою мірою ці підгрупи відрізнялися від контрольної групи: зі СтаГ ($t = -6,72$; $p < 0,001$) і ЛАГ ($t = -4,41$; $p < 0,001$).

Одним з найбільш суттєвих чинників, який впливатиме на рівень NO в організмі, на нашу думку, є тривалість післяопераційного періоду (ПОП) та тривалість АГ (табл.3.3.1).

Таблиця 3.3.1 – Тривалість післяопераційного періоду

Групи пацієнтів	ПОП (місяці)	Мінімальні значення	Максимальні значення
АГ	$77,58 \pm 8,96$	6,0	228,0
Стабільна АГ	$82,05 \pm 16,40$	12,0	225,0
Лабільна АГ	$74,96 \pm 10,68$	6,0	228,0

Для оцінки зв'язку між рівнем NO та ПОП проведений кореляційний аналіз. У загальній групі АГ зв'язок між оцінюваними параметрами був достовірно сильним й негативним ($r = -0,74$; $p < 0,001$); для групи стабільна АГ цей зв'язок був ще вищий ($r = -0,84$; $p < 0,001$), в групі лабільна АГ кореляція була середньою, але також негативною і достовірною ($r = -0,76$; $p < 0,001$).

Констатовано, чим довший ПОП та підвищений АТ тим нижче рівень NO в крові пацієнтів з АГ.

Щоб оцінити характер залежності NO в крові пацієнтів з АГ від тривалості ПОП проведено регресійний аналіз та побудована лінійна регресійна модель:

$$NO = - 0,01 * ПОП + 4,99$$

Рівень значущості моделі оцінений за ANOVA та показав високі значення ($p < 0,001$), що говорить про її працездатність (рис.3.3.2)

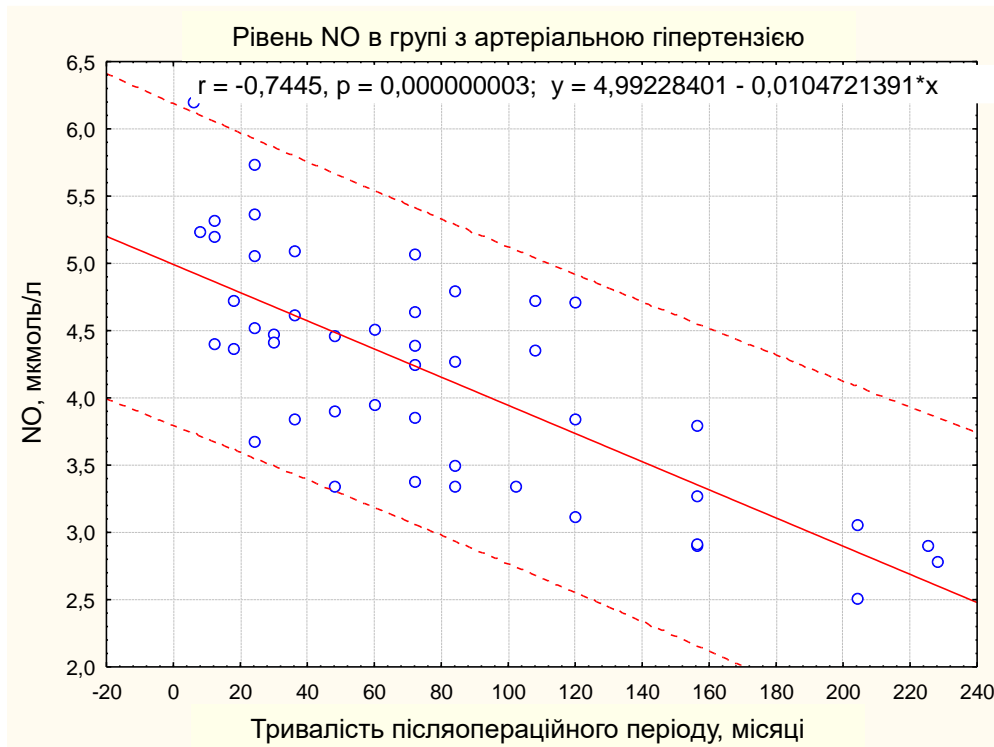


Рисунок 3.3.2 Залежність рівня NO в крові пацієнтів з АГ від тривалості післяопераційного періоду та підвищеного артеріального тиску.

Виходячи із результатів дослідження констатовано, що у дітей з АГ рівень оксиду азоту достовірно нижчий ($4,18 \pm 0,86$ мкмоль / л), ніж в групі здорових дітей ($5,51 \pm 0,69$ мкмоль / л.) ($p < 0,001$). При цьому рівень оксиду азоту достовірно вищий в групі дітей з лабільною гіпертензією ($4,44 \pm 0,80$ мкмоль / л.), ніж у групі зі стабільною ($3,74 \pm 0,79$ мкмоль / л) ($t = 2,91$; $p < 0,01$). Підгрупи

дітей з АГ відрізнялися також і від контрольної групи: зі стабільною АГ ($t = -6,72$; $p < 0,001$) і лабільною АГ ($t = -4,41$; $p < 0,001$). У загальній групі АГ зв'язок між рівнем NO та тривалістю ПОП були достовірно сильним і негативним ($r = -0,74$; $p < 0,001$); для групи стабільна АГ зв'язок між параметрами був ще вищий ($r = -0,84$; $p < 0,001$); в групі ЛАГ кореляція була середньою, але також негативною і достовірною ($r = -0,76$; $p < 0,001$). Чим довше констатована АГ (довший післяопераційний період), тим нижче рівень оксиду азоту. Побудована лінійна регресійна модель: $NO = -0,01 * ПОП + 4,99$.

4. Оцінка гістологічної будови інтраопераційних біоптатів аорти

Гістологічне дослідження інтраопераційних біоптатів виконано 15 пацієнтам з КоА. Оперативна корекція вади аорти проведена 10 дітям віком до 1 місяця та трьом пацієнтам в віці старше 1 місяця, одним пацієнтам на момент корекції виповнилося один та 8 років. Серед досліджуваних було 5 дівчаток та 10 хлопчиків. У дівчинки 8 років була діагностована ізольована юкстадуктальна КоА, всі інші мали поєднання з аномаліями перегородок серця, ВАП, двустулковим аортальним клапаном та гіпоплазією дуги у 7 дітей. Поєднання КоА з іншими вродженими вадами серця та клапанів у дітей, яким проводили оперативну корекцію, під час якої вилучали інтраопераційні біоптати аорти представлені в табл. 4.1.

Табл. 4.1 – Поєднання КоА з іншими ВВС (n=15)

Характер поєднання КоА	Абс.	%
КоА+ВАП+ДМПП	1	6,66
КоА+ВАП	4	26,66
КоА+ДМШП+ДМПП+ВАП	1	6,66
КоА+ВАП+гіпоплазія дуги аорти	1	6,66
КоА+двустулковий Ао	1	6,66
КоА+ гіпоплазія дуги аорти+ ДМПП+ВАП+ двустулковий Ао	1	6,66
Критична КоА+ДМПП+гіпоплазія дуги+ ВАП	1	6,66

Критична Ао+ВАП+Аномалія Taussig-Bing	КоА+гіпоплазія	1	6,66
	КоА+гіпоплазія дуги+ ВАП	1	6,66
	КоА+ВАП+ВОВ+ДМШП+гіпоплазія дуги	1	6,66
	Ізольована КоА	1	6,66
	КоА+ПВМС+ДМШП+гіпоплазія дуги+ВАП+ДМПП	1	6,66

З даних таблиці 4.1 видно, що у більшості випадків КоА має поєднання з іншими вродженими вадами серця та судин (93,33 %), що за літературними даними суттєво впливає на перебіг основного захворювання [64, 74, 133].

При гістологічному дослідженні вилучених ділянок аорти архітектоніка стінки була порушена у всіх випадках. Розташування шарів аорти погано візуалізувалося. Ендотелій мав слабку виразність у всіх препаратах.

Найбільш значимі зміни було констатовано в середньому шарі стінки аорти, а саме: слабка виразність еластичних волокон, їх фрагментованість з неупорядкованим розташуванням, у вигляді «пасм волосся», наявність великих за розміром гомогенних безклітинних ділянок, які розглядалися як фокуси некрозу гладком'язових клітин, колагенових та еластичних волокон (рис. 4.1). Описані зміни були виражені у коарктаційних ділянках пацієнтів з гіпоплазією аорти та двустулковим аортальним клапаном. Такі дані опосередковано вказують на системність дисплазії сполучної тканини у пацієнтів з вадами серцево-судинної системи.

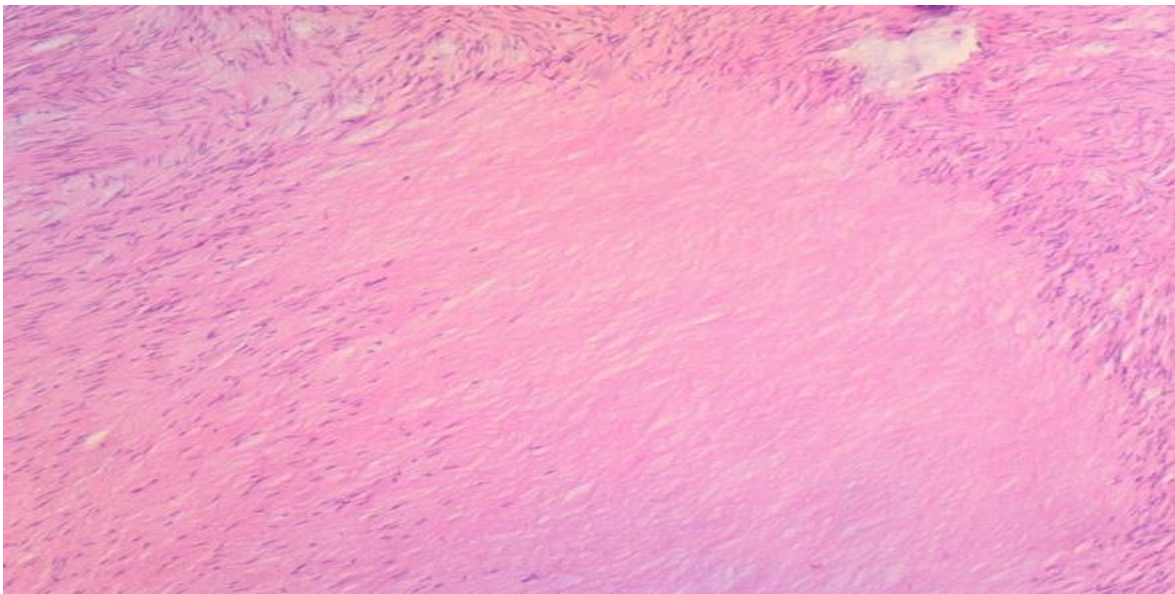


Рисунок 4.1 – Великі за розміром гомогенні безклітинні ділянки. Забарвленням гематоксиліном-еозином. Збільшення x 40

Навколо цих осередків відзначено скупчення гладких міоцитів у вигляді веретеноклітинних та епітеліоїдних клітин. Розташування скупчень було нерівномірним та хаотичним (рис.4.2).

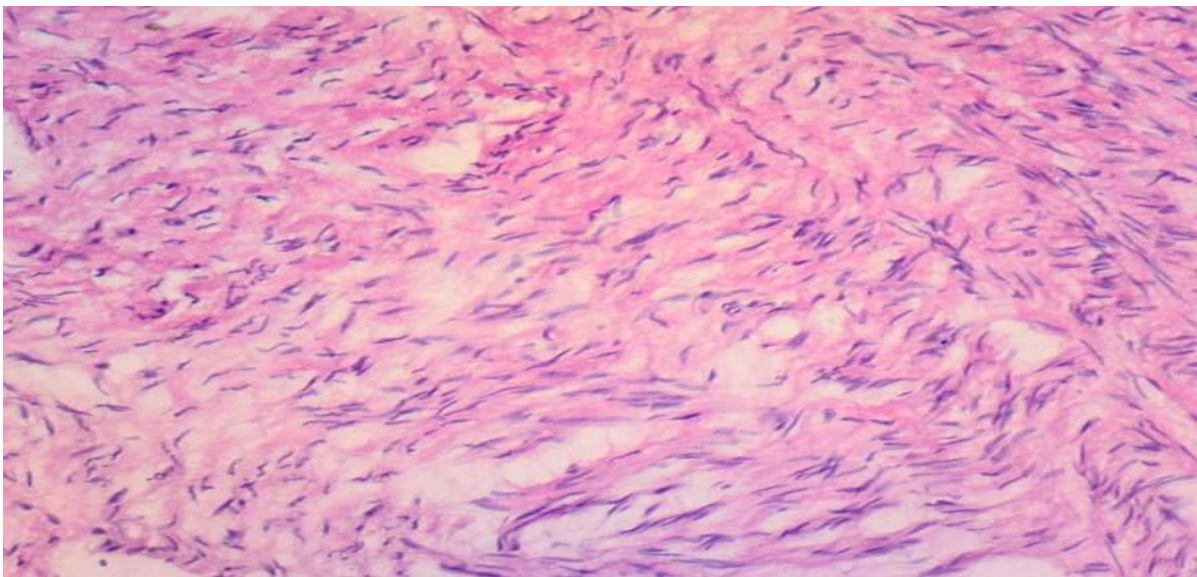


Рисунок 4.2 – Веретеноклітинні та епітеліоїдні міоцити з хаотичним розташуванням. Забарвленням гематоксиліном-еозином. Збільшення x 100

Крім пошкодження клітинно-волокнистих структур стінки перешийка аорти виявлені прояви ангіоматозу середнього та зовнішнього шару стінки. Відзначено ангіоматоз з утворенням тонкостінних дрібних судин за капілярним типом, навколо яких розташована пухка сполучна тканина з тонкими колагеновими волокнами. Навколо судин кількість веретеноклітинних та епітеліоїдних міоцитів збільшена (рис. 4.3).

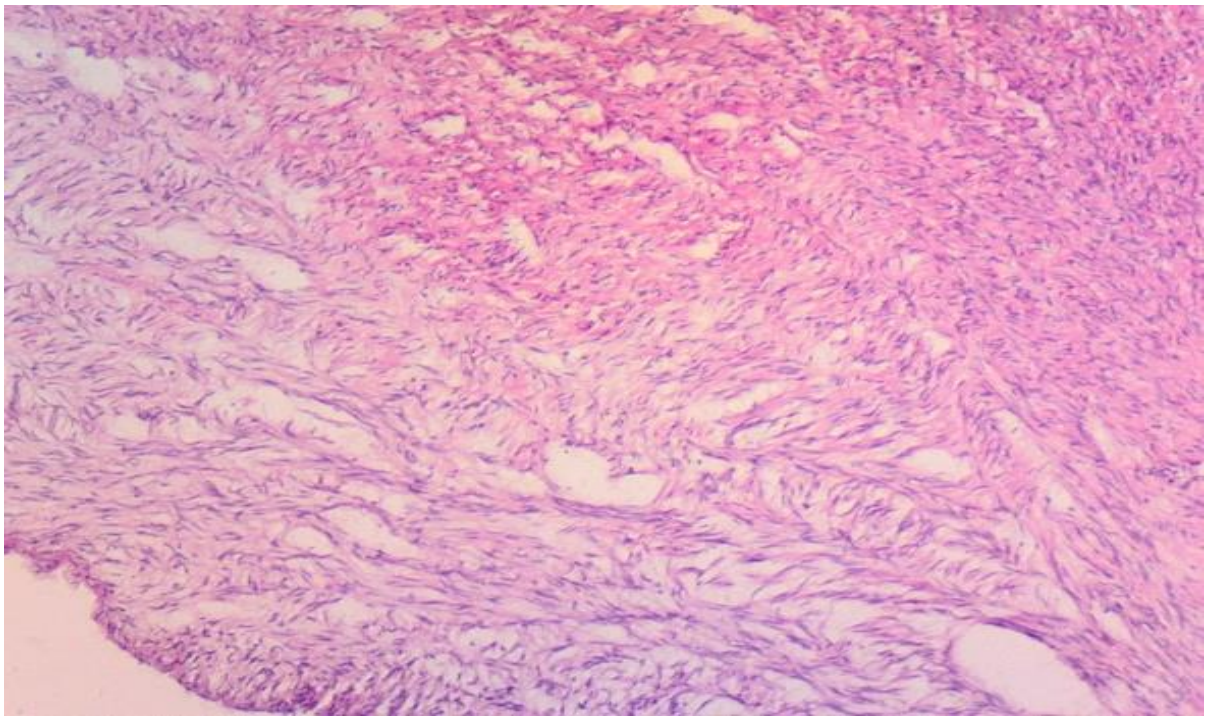


Рисунок 4.3 – Новоутворені судини з веретенклітинними міоцитами навколо. Забарвленням гематоксиліном-еозином. Збільшення x 40

У всіх фрагментах відзначено осередки спустошення клітин та волокон середнього шару з утворенням кистоподібних структур (рис.4.4); зафіксовані також набряк, витончення всіх шарів аорти, у п'яти (інтраопераційні біоптати дітей, у яких КоА поєдувалася з гіпоплазією дуги) із дванадцяти препаратів виявлено гіпоеластоз та ділянки навіть анеластозу. Описані зміни можуть пояснювати виникнення ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді. Тому вкрай важливо проводити позиттєве спостереження пацієнтів з коарктацією.

Зовнішня оболонка аорти характеризувалася скупченням новоутворених судин, що мали розташування серед пухкої сполучної тканини.

Приймаючи до уваги знання щодо особливостей будови стінки аорти даної категорії пацієнтів, особливий інтерес представлятиме їх спостереження у віддаленому післяопераційному періоді, враховуючи отриманні дані – можливість прогнозування розвитку ускладнень або інших патологічних станів з боку серцево-судинної системи в майбутньому (рис. 4.5).

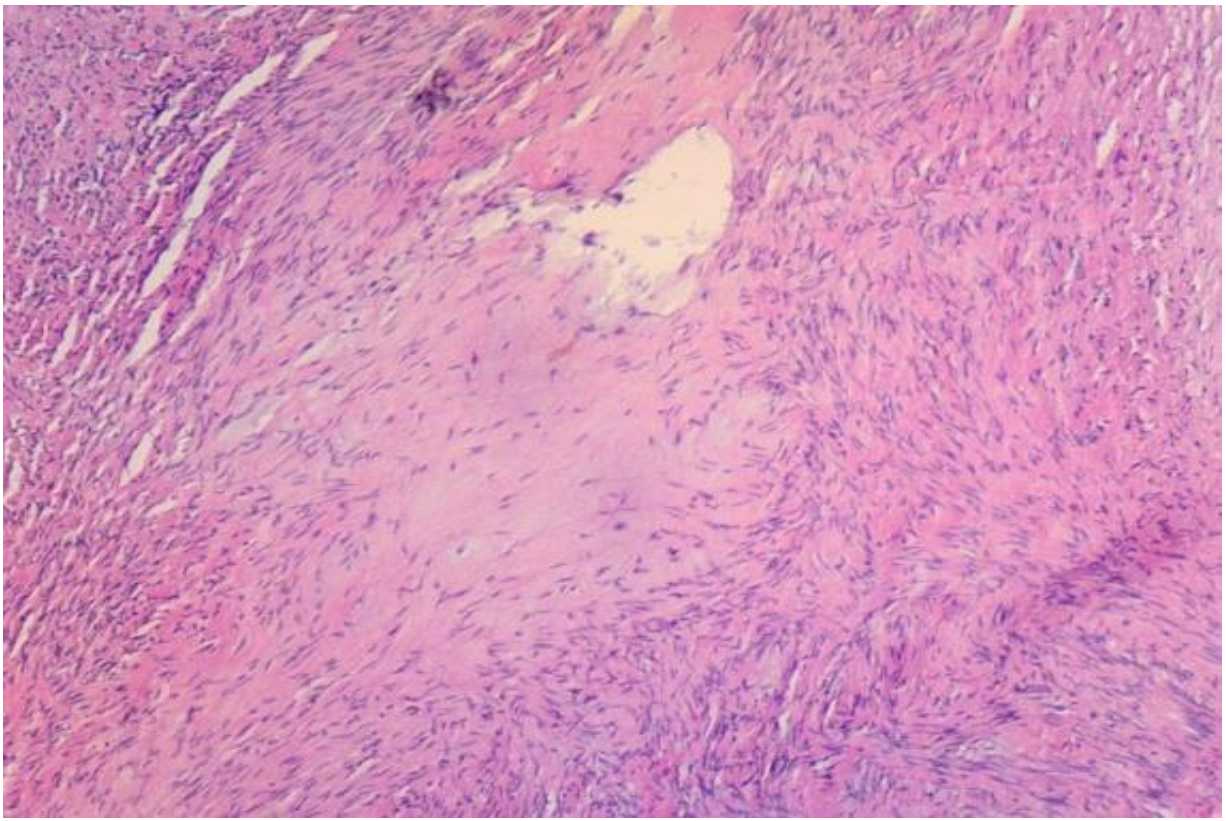


Рисунок 4.4 – В ділянці коарктації спустошення клітин та волокон. Забарвленням гематоксиліном-еозином. Збільшення x 40

З огляду на характер морфологічних змін при коарктації аорти рання діагностика і оперативне лікування мають доповнюватися постійним спостереженням за пацієнтами, ретельним обстеженням в післяопераційному періоді через можливість виникнення або поглиблення патологічних станів.

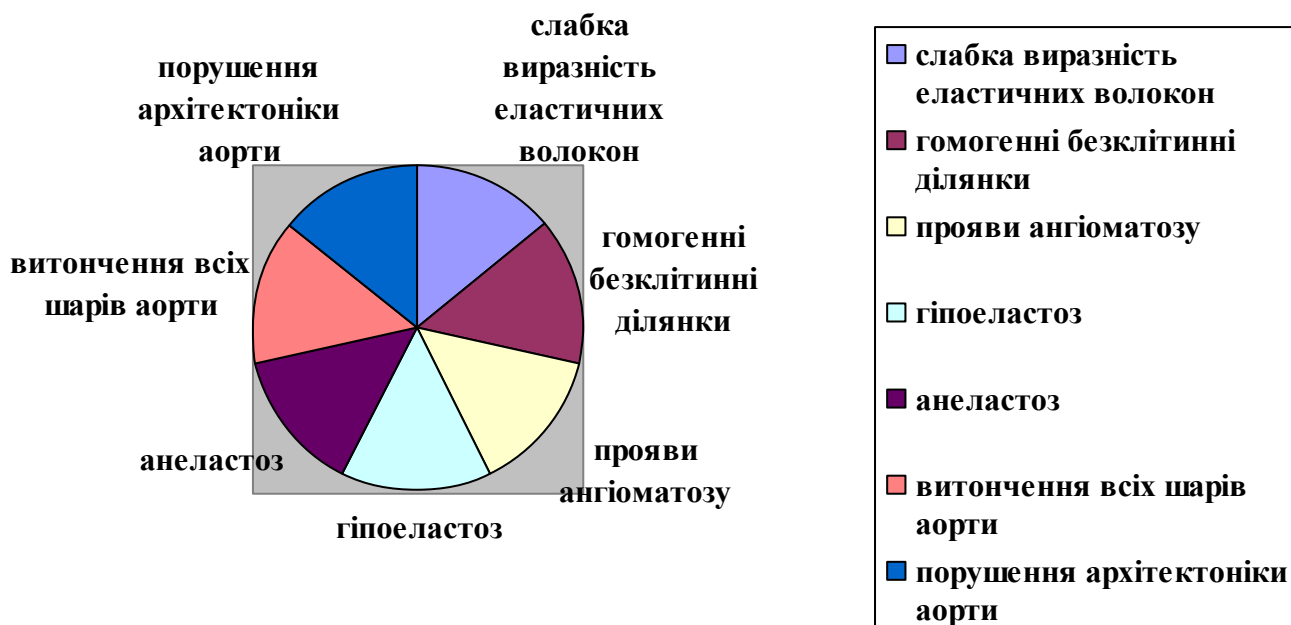


Рисунок 4.5. Основні гістологічні зміни коарктаційних ділянок аорти

5. Оцінка якості життя пацієнтів після оперативної корекції коарктації аорти

Скудність та суперечливість даних щодо якості життя дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді диктують необхідність анкетування дітей та батьків під час кожного прийому на всіх етапах спостереження [56, 59, 60, 94, 104, 105].

З метою вивчення якості життя пацієнтів після хірургічної корекції коарктації аорти проведено анкетування 56 дітям (хлопчики – 42, дівчатка – 14). Вік пацієнтів склав – від 10-15 років. Післяопераційний період склав – $7,52 \pm 0,72$ років.

Всім пацієнтам було проведено хірургічне лікування коарктації аорти шляхом накладання анастомозу «кінець в кінець». Метою даної роботи було визначення причин зниження якості життя дітей в післяопераційному періоді з терапевтичної точки зору, а не порівняння різних методів оперативної корекції. Тому анкетування проводили дітям з однаковим методом хірургічного втручання.

Опитувальник складається з 27 багатоаспектних пунктів і включає в себе 6 шкал: 1) Серцеві проблеми і симптоми (7 пунктів), 2) Лікування ІІ (5 пунктів), 3) Сприйняття фізичної зовнішності (3 пункти), 4) Тривога з приводу лікування (4 пункту), 5) Когнітивні проблеми (5 пунктів), 6) Комунікбельність (3 пункти). В опитувальнику йшла оцінка, на скільки кожне питання було проблемним для пацієнта протягом минулого місяця. При відповідях батьків використовувалася 5-бальна шкала оцінки (0 – ніколи не є проблемою, 1 – майже ніколи не є проблемою, 2 – іноді є проблемою, 3 – це часто проблема; 4 – майже завжди проблема). Пункти послідовно перетворювали в шкалу зі значеннями від 0 до 100, де 0 – 100, 1 – 75, 2 – 50, 3 – 25, 4 – 0. Більш висока оцінка вказувала на меншу кількість симптомів або проблем. Чим вищий бал, тим краща якість життя.

Дитячий опитувальник якості життя (кардіологічний профіль)

ПІП _____

Дата заповнення _____

**RedQL
Кардіологічний профіль
Версія 3.0.**

Дитячий опитувальник 10-12 років

За останній місяць, що для Вас було проблемою

Серцеві проблеми	ніколи	майже ніколи	іноді	часто	майже завжди
Задишка при фізичних вправах	0	1	2	3	4
Біль у грудях при фізичних вправах	0	1	2	3	4
Я часто хворію на простудні захворювання	0	1	2	3	4
Я відчуваю своє серцебиття	0	1	2	3	4
Мої губи синіють, коли я бігаю	0	1	2	3	4
Я просинаюся вночі від відчуття задухи	0	1	2	3	4
Мені потрібно більше часу на відпочинок ніж моїм друзям	0	1	2	3	4

Якщо Ви на теперішній час приймаєте ліки заповніть пункт «Лікування 2»

Якщо-ні, переходьте до пункту «Сприйняття фізичної зовнішності»

Лікування 2	ніколи	майже ніколи	іноді	часто	майже завжди
Я відмовляюсь від ліків	0	1	2	3	4

Мені важко приймати ліки	0	1	2	3	4
Я забуває приймати ліки	0	1	2	3	4
Мої ліки дають мені відчуття, що я хворий	0	1	2	3	4
Мене хвилює вплив ліків на мій організм	0	1	2	3	4

Сприйняття фізичної зовнішності

Сприйняття фізичної зовнішності	ніколи	майже ніколи	іноді	часто	майже завжди
Я виглядаю негарно	0	1	2	3	4
Мені не подобається, коли хтось бачить мій рубець	0	1	2	3	4
Мені соромно, коли хтось бачить моє тіло	0	1	2	3	4

Тривога з приводу лікування

Тривога з приводу лікування	ніколи	майже ніколи	іноді	часто	майже завжди
Мені страшно, коли я чекаю на лікаря	0	1	2	3	4
Мені страшно йти до лікаря	0	1	2	3	4
Мені страшно йти до лікарні	0	1	2	3	4
Мені страшно коли треба обстежуватися та лікуватися	0	1	2	3	4

За останній місяць, наскільки це було для Вас проблемою

Когнітивні проблеми	ніколи	майже ніколи	іноді	часто	майже завжди
Мені важко зрозуміти завдання, коли я погано себе почуваю	0	1	2	3	4
Мені складно вирішувати математичні завдання	0	1	2	3	4
У мене є складнощі з написанням шкільних завдань	0	1	2	3	4
Мені складно запам'ятовувати прочитане	0	1	2	3	4

Комунікабельність

Комунікабельність	ніколи	майже ніколи	іноді	часто	майже завжди
Мені складно пояснити як я себе почуваю	0	1	2	3	4

Мені складно про щось запитати у лікаря	0	1	2	3	4
Мені складно пояснити іншим про свої серцеві проблеми	0	1	2	3	4

Повноцінним своє життя вважали 37 дітей (66,07 %), 15 дітей (26,79 %) – неповноцінним, 4 пацієнта (7,14 %) мали складнощі з відповіддю. Всі опитані відмічали обмеження фізичної активності лікарями та батьками, навіть при відсутності скарг та погіршення самопочуття та задовільні результати хірургічного лікування при проведенні доплеровського ехокардіографічного обстеження. Наявність післяопераційного рубця та косметичного дефекту відзначили 16 дітей (28,57 %) (серед них більшість дівчата – 10), факт перенесеної операції впливали на комунікабельність та створювали психологічні труднощі у 25 (44,64 %) пацієнтів. Гіперопеку з боку батьків констатували 42 (75,00 %) дитини. Порушення самопочуття у вигляді кардіалгій, цефалгій, поганого сприйняття фізичних навантажень, наявність післяопераційних ускладнень відзначали 15 (26,79 %) пацієнтів. Артеріальна гіпертензія була констатована у 9 (16,07 %) дітей. Це диктувало необхідність постійного контролю АТ з боку пацієнта, проведення гіпотензивної терапії, регулярного спостереження лікарів, відвідування медичних закладів та проведення додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження. Труднощі у навчанні, обумовлені на думку пацієнтів та батьків, вродженою вадою серця, констатувалися у 10 (17,85 %) дітей. У цієї категорії пацієнтів коарктація аорти поєднувалася з іншими вадами серця та клапанів, що потребувало повторного хірургічного втручання (рис.5.1).

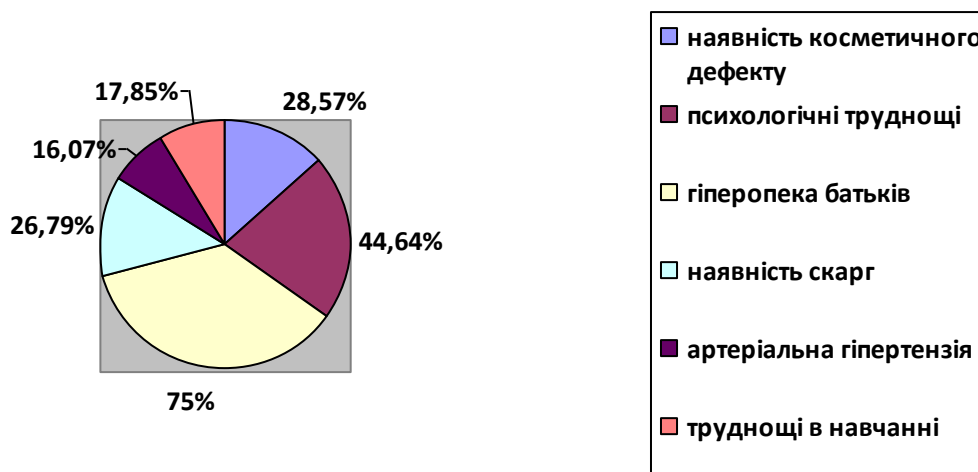


Рисунок 5.1. Фактори зниження якості життя у дітей з КоА в післяопераційному періоді

Визначивши фактори, що знижують якість життя в післяопераційному періоді, можлива їх профілактика та корекція в майбутньому, створення персональних лікувально-реабілітаційних схем на різних етапах спостереження даної категорії пацієнтів, створення чіткого алгоритму обстеження даної категорії дітей.

Хірургічне усунення звуження аорти є першим етапом в лікуванні дітей з КоА. Дана категорія пацієнтів потребує нагляду на протязі всього життя. Важливе довготривале спостереження, збір катамнезу, визначення прихованих коморбідних станів у пацієнтів для глибокого розуміння причин виникнення ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді.

6. Результати досліджень

Артеріальна гіпертензія після хірургічної корекції КоА залишається приблизно у 30 % пацієнтів [24, 68, 74, 95]. Якщо патогенез АГ до оперативного лікування більш-менш вивчений та має гемодинамічні пояснення, пов'язані з вродженою вадою [22, 83, 133], то збереження або поява АГ після резекції звуженої ділянки аорти викликає багато питань і є дискутабельною [44, 69, 75, 80].

Розуміння патогенезу АГ після хірургічного лікування КоА необхідне не тільки для розроблення нових антигіпертензивних засобів, але й для створення чіткого алгоритму спостереження для кожного конкретного пацієнта. Але мультифакторність механізмів патологічного підвищення АГ перешкоджає виробленню єдиної концепції розвитку АГ в післяопераційному періоді [2, 14, 38, 50].

Встановлення ролі метаболічних порушень в механізмах розвитку, прогресування і формування ускладнень АГ є основою для поглибленого вивчення їх різних аспектів [5, 10, 20, 47, 53, 66].

З погляду вивчення оксидантного потенціалу, як одного з захисних механізмів, найбільше значення припадає на дослідження оксиду азоту та компонентів, що входять у каскад його перетворень. Пригнічення ефектів NO спостерігається при оксидантному стресі, оскільки він легко інактивується

вільними радикалами, а також при зниженні внутрішньоклітинних запасів L-аргініну [13, 34, 37, 43].

Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що фізичні навантаження високої інтенсивності виступають в ролі пошкоджуючого чинника ендотелію судин, що проявляється дисбалансом між його вазодилататорними та вазоконстрикторними факторами. Фізичні навантаження помірної інтенсивності незначно впливають на зміни функціонального стану судинного ендотелію [16-18].

Вивчаючи якість життя пацієнтів з вродженими вадами серця, більшість з них наголошують на зниженні толерантності до фізичного навантаження або взагалі на відмову від фізичних вправ з різних причин [56, 59, 60, 77, 80]. Тому рання діагностика та прогнозування за допомогою використання ДМАТ з дозованим фізичним навантаженням і лабораторне визначення рівня оксиду азоту у пацієнтів визначає можливість попередження ураження органів-цілей і ускладнених форм АГ [72, 89].

Проби з навантаженням дозволяють діагностувати приховані форми АГ; реакцію АТ на фізичне навантаження; приховані форми порушень серцевого ритму; патологію адаптаційно-метаболического генезу у вигляді ознак зміни фази реполяризації, різного ступеня транзиторних блокад, порушень серцевого ритму, а також оцінювати функціональний стан міокарду, що допомагає охарактеризувати функціональні здатності серцево-судинної системи у пацієнтів з КоА [14, 17, 73, 89].

Розглядати КоА як тільки кардіохірургічну патологію не зовсім вірно. Приймаючи до уваги дані про зміни у морфологічній будові стінки аорти [82, 100, 133], поєднання КоА з іншими вадами серця та судин [22, 33, 99, 128], наявність ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з КоА дає можливість віднести її до системної судинної васкулопатії [63, 69, 75], що в свою чергу диктує необхідність системного мультидисциплінарного підходу до спостереження даної групи дітей [110, 116], якого наразі немає. Хірургічне втручання є тільки першою складовою в алгоритмі лікування та спостереження пацієнтів в післяопераційному періоді, а подальші обстеження дітей з КоА не мають узгодженості [74, 95, 112].

Таким чином метою нашого дослідження стала необхідність ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей після оперативної корекції коарктації аорти на основі вивчення даних ретроспективного аналізу, показників ДМАТ та рівню оксиду азоту в сироватці крові, особливостей гістологічної будови стінки аорти та даних щодо якості життя дітей після хірургічного лікування.

Для виконання поставлених задач дослідження, що проводилось на базі кафедри факультету післядипломної освіти Донецького національного медичного університету ім.М. Горького та ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака НАМН України» м. Донецьк у відділенні дитячої кардіохірургії, кардіології та реабілітації, лабораторні дослідження проводилися в лабораторії «Нова діагностика», а з 2018 року було продовжено на базі кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету та КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Харків та у відділенні дитячої кардіохірургії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», було проведене клініко-інструментальне обстеження 172 осіб. Із них 35 практично здорових дітей. Крім загальноприйнятих клінічних та параклінічних методів обстеження, що передбачені відповідними стандартами та протоколами, проведено добове моніторування артеріального тиску (24), визначення рівня оксиду азоту в сироватці крові (46), гістологічне дослідження інтраопераційних біоптатів коарктаційної ділянки аорти (15), якість життя пацієнтів в післяопераційному періоді (56).

Використані різноманітні статистичні методи і показники, які дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) з високим ступенем достовірності отриманих результатів.

Провівши ретроспективний аналіз історій хвороб дітей з КоА, визначені вік пацієнтів на час встановлення діагнозу вродженої вади серця, особливості перебігу та клінічної симптоматики в різних вікових групах, коморбідні стани та показники інструментальних досліджень, відзначені найбільш часті післяопераційні ускладнення. Аналіз віку, в якому була діагностована вада серця, виявив, що у 2 дітей КоА припущена пренатально на 32-му тижні вагітності та

підтверджена після народження, у 55 дітей – на першому році життя, у 13 пацієнтів у віці від 1 до 5 років, у 14 пацієнтів – після 5 років, у 2 дітей – після 16 років. У 1 дитини не вдалося з'ясувати вік, в якому була виявлена мальформація. Таким чином, в 33,72% випадків мала місце пізня діагностика КоА, що згідно з літературними даними, в значній мірі ускладнює проведення успішної хірургічної корекції вади і підвищує ризик виникнення післяопераційних ускладнень [116, 127, 132, 135].

Ізольовану форму КоА мали 23 дитини, поєднання КоА з іншими ВВС констатоване у 64 дітей, при цьому у 21 пацієнта – з одним його видом, у 10 пацієнтів – з двома, у 4 пац. КоА мала асоціацію більш ніж з двома ВВС. У 28 дітей КоА поєднувалася з МАРС, двустулковим аортальним клапаном (16), відкритим овальним вікном (7) або одночасним їх поєднанням (5). Поєднання КоА з іншими ВВС впливає на вибір методики оперативного втручання так само, як і супутня соматична патологія. Яка була представлена перинатальним пошкодженням ЦНС, гіпотрофією, вадами розвитку інших органів.

Вивчаючи спадковий анамнез дітей з коарктацією аорти встановлено, що у 19 пацієнтів він був обтяжливий за гіпертонічною хворобою (3), у 5 дітей за батьківською та материнською лініями були діагностовані вроджені вади серця, а у батька 1 дитини була констатована коарктація аорти з аномальним відходженням правої хребетної артерії від плечоголового стовбура (була проведена операція у 17 років), у 3 пацієнтів анамнез обтяжливий за цукровим діабетом, у 5 дітей мали місце не уточнені захворювання серцево-судинної системи у родичів, у 2 дітей у батька (в 33 роки) та прадідуся (в 20 років) констатована раптова серцева смерть.

У більшості жінок (57) вагітність протікала з ускладненнями та на тлі внутрішньоклітинної інфекції. Аналізуючи постнатальний період більшість дітей хворіли на респіраторні інфекції дихальних шляхів, мали клінічні прояви рахіту, позалікарняну пневмонію на першому році життя.

Стан новонароджених у відділенні розцінювався як критичний, тяжкість була обумовлена гострою серцевою недостатністю і легеневою гіпертензією, що вимагало проведення реанімаційних заходів. Під час огляду звертали увагу дифузний ціаноз, задишка (ЧДР = 60-70 за хвилину) і тахікардія у спокої

(ЧСС-130-150 уд / хв), приглушеність серцевих тонів (5 пацієнтів), систолічний шум над всією ділянкою серця (8 дітей), патологічна неврологічна симптоматика у вигляді м'язової гіпотонії / дистонії, пригнічення рефлексів, тремору підборіддя при час крику, сатурація кисню 90-95%. У всіх констатовано підвищений артеріальний тиск на руках відповідно до віку з одночасною відсутністю пульсації на стегнових артеріях.

У пацієнтів першого року життя при оцінці об'єктивного статусу звертали увагу блідість шкірних покривів із ціанозом носогубного трикутника (19 дітей), що посилювався при фізичному і емоційному навантаженні, задишка (ЧДР = 40-50 за хвилину) і тахікардія у спокої (ЧСС = 100-120 уд / хв) – 18 дітей, систолічний шум над всією ділянкою серця (20 пацієнтів), із проведенням в міжлопаткову зону і спину (6 пацієнтів), вздуття живота при огляді і кишкові кольоки в анамнезі (15 дітей), холодні нижні кінцівки (16 дітей). Об'єктивно діти шкільного віку мали блідість шкірних покривів (18 пацієнтів), задишку (ЧДР = 20-30 в хвилину) – 10 дітей, при аускультатії серця – приглушеність серцевих тонів (10 пацієнтів), тахікардія (ЧСС = 90-110 уд / хв) – 15 пацієнтів, систолічний шум над ділянкою серця (18 пацієнтів), із проведенням в ліву пахвову зону та спину (10 дітей). У 18 пацієнтів АТ на руках був підвищений, на ногах – у 17 дітей констатована відсутність пульсації на стегнових артеріях, у 3 пацієнтів її послаблення. Порушення самопочуття у школярів у 21 проявлялося головним болем, у 13 – швидкою стомлюваністю, у 12 – кардіалгіями, 11 дітей відзначали погану переносимість фізичних навантажень, під час яких вони відчували почуття нестачі повітря і потемніння в очах, 10 підлітків звертали увагу на наявність болю в животі, 10 дітей вказували на появу запаморочення і носових кровотеч. Диспропорційний фізичний розвиток з переважанням верхньої половини тулуба констатовано у 17 дітей, астенічна статура – у 9 дітей, нормостенична – у 3 пацієнтів. Об'єктивно констатована блідість шкірних покривів (17 пацієнтів), приглушеність серцевих тонів (13 пацієнтів), тахікардія (10 дітей) та систолічний шум над всією ділянкою серця (20 пацієнтів), показники артеріального тиску на руках вище 95 перцентилля мали 18 пацієнтів, у 12 підлітків пульс на стегнових артеріях був відсутній, у 4 дітей – послаблений,

у 2 пацієнтів був задовільних властивостей. У 51 пацієнта мав місце гармонійний фізичний розвиток, у 5 пацієнтів – дисгармонійний за рахунок параметрів окружності грудної клітки, у 15 пацієнтів фізичний розвиток був низьким.

На стандартній ЕКГ у дітей перших 3 місяців життя реєстрували ознаки переважання правих відділів серця (високі зубці R у правих відведеннях, зсув перехідної зони до лівих грудних відведеннях, глибокі зубці S в лівих грудних відведеннях). У віці старше 3 місяців – ознаки переважання лівих відділів серця і гіпертрофії лівого шлуночка (зміщення перехідної зони вправо, розширення зубців R в лівих грудних відведеннях, глибокі зубці S в правих грудних відведеннях високі зубці T в V5 і V6). У 11 пацієнтів виявлена синусова тахікардія, у 4 пацієнтів – порушення внутрішньошлуночкової провідності. Синусовий ритм з нормальними показниками частоти серцевих скорочень мали 19 дітей.

При проведенні Ехо-КГ у 33 пацієнтів виявлена гіпертрофія лівого шлуночка, 21 пацієнт мав за даними ультразвукового дослідження нормальну геометрію порожнин та структур серця, у 20 пацієнтів констатована гіпертрофія з дилатацією порожнини лівого шлуночка, у 5 пацієнтів – дилатація лівого шлуночка, у 5 пацієнтів констатована різка гіпертрофія лівого шлуночка зі зниженням скоротливої функції, у 1 пацієнта – різка дилатація порожнини ЛШ, у 2 дітей діагностована різка дилатація правих відділів серця. Отримані зміни геометрії відділів серця обумовлені асоціацією КоА з іншими ВВС.

Ранній післяопераційний період був ускладнений у 11 дітей: бронхообструктивний синдром (2), анемія тяжкого ступеня (2), серома післяопераційної рани, анізокорія (1), лігатурні нориці (1), довготривала ексудація по дренажах (1), дистонічні атаки та прояви менінгізму (1), остеомієліт 4-5 ребер (1), тромбоз верхньої гілки центральної артерії сітківки лівого ока з порушенням зору (1), пневмоторакс (1). У 62 пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді зберігалася АГ, при цьому у 3 пацієнтів підліткового віку артеріальна гіпертензія була резистентна до гіпотензивної терапії, що потребувало комбінації антигіпертензивних препаратів.

Для оцінки циркадного профіля АТ було проведено його добове моніторування у 44 пацієнтів. Основну групу склали 24 дитини після проведення

хірургічного лікування КоА, у яких при одноразових вимірах констатовані цифри АТ вище 95-го процентіля кривої розподілу АТ. Серед них 18 (75 %) хлопчиків та 6 (25 %) дівчаток ($p=0,0012$) (переважали хлопчики). У пацієнтів контрольної групи були виключені можливі причини збереження артеріальної гіпертензії. Контрольну групу склали 20 майже здорових дітей, серед них 15 (75 %) хлопчиків та 5 (25 %) дівчаток ($p=0,0031$) (переважали хлопчики).

При вимірах за методом Короткова цифри систолічного і / або діастолічного АТ у дітей в післяопераційному періоді відповідали показникам вище 95-го процентіля кривої розподілу АТ для відповідної статі, віку і росту у 20 пацієнтів, у 4 дітей цифри відповідали високому нормальному АТ. У дітей контрольної групи рівень артеріального тиску не перевищував 89-го процентіля кривої розподілу АТ.

Діти констатували скарги на головний біль, кардіалгії, погане самопочуття при фізичних навантаженнях, задишку. Діти контрольної групи скарг не мали та порушень самопочуття в спокої та під час фізичних навантажень при проведенні добового моніторування АТ не фіксували.

Констатовано статистично вірогідні відмінності між ехокардіографічними показниками в основній та контрольній групі за такими показниками, як: кінцево-діастолічний індекс; ударний об'єм; ударний індекс; хвилинний об'єм; систолічний індекс; частота серцевих скорочень.

При проведенні добового моніторування у більшості випадків (17 дітей) цифри діастолічного АТ відповідали гіпотензії (70,8 %), при цьому цифри систолічного артеріального тиску були характерні для гіпертензії у 15 пацієнтів (62,5 %), нормальні показники отримані у 9 пацієнтів (37,5 %).

Індекси «навантаження тиском» систолічного і діастолічного АТ характерні для стабільної артеріальної гіпертензії отримані у 6 пацієнтів (25,0 %), у 10 пацієнтів (41,6 %) – для лабільної гіпертензії, нормальні показники індексу «навантаження тиском» були діагностовані у 8 пацієнтів (33,0 %).

У дітей основної групи за даними добового моніторування АТ визначено статистично значуще зменшення середніх показників ДАТ за добу та ДАТ удень. У пацієнтів основної групи за даними добового моніторування АТ констатоване

збільшення добового індексу САТ. У 50,0 % дітей основної групи виявлено порушення циркадного профілю АТ у вигляді «non-dipper» та «over-dipper».

У 61 дитини (основну групу склали 46 дітей з підвищеним АТ: 17 дітей зі СтаГ, 29 – з ЛАГ і 15 практично здорових дітей віком від 12 до 17 років) вивчено рівень нітриту, як кінцевого продукту оксиду азоту, його стабільного метаболіту, як маркера ендотеліальної дисфункції.

Рівень метаболітів NO в крові групи пацієнтів з АГ, без поділу її на підгрупи склав $4,18 \pm 0,86$ мкмоль / л ($M \pm SD$ - середнє \pm стандартне відхилення). Порівняльний аналіз рівня метаболітів NO в контрольній та основній групах виявив достовірне зниження його в групі з АГ ($t = -5,45$; $p < 0,001$).

Розподіливши основну групу пацієнтів з АГ на підгрупи зі стабільною і лабільною гіпертензією були проаналізовані значення вмісту метаболітів NO в цих підгрупах. У групі пацієнтів зі стабільною АГ їх рівень становив $3,74 \pm 0,79$ мкмоль / л, а з лабільною $4,44 \pm 0,80$ мкмоль / л. Підгрупи за змістом NO достовірно відрізнялися між собою ($t = 2,91$; $p < 0,01$). Ще більшою мірою ці підгрупи відрізнялися від контрольної групи: зі стабільною АГ ($t = -6,72$; $p < 0,001$) і лабільною АГ ($t = -4,41$; $p < 0,001$).

Для оцінки зв'язку між рівнем NO і тривалістю артеріальної гіпертензії (післяопераційний період) проведений кореляційний аналіз. У загальній групі АГ зв'язок між оцінюваними параметрами був достовірно сильним і негативним ($r = -0,74$; $p < 0,001$). Для групи стабільна АГ цей параметр був ще вищий ($r = -0,84$; $p < 0,001$), в групі лабільна АГ кореляція була середньою, але також негативною і достовірною ($r = -0,76$; $p < 0,001$).

Таким чином, чим довше післяопераційний період у дітей і при цьому тривала констатація підвищеного артеріального тиску тим нижче рівень NO в крові пацієнтів з АГ, що узгоджується з даними літератури [17, 18, 20].

Щоб оцінити характер залежності NO в крові пацієнтів з АГ від тривалості післяопераційного періоду був проведений регресійний аналіз і була побудована лінійна регресійна модель:

$$NO = - 0,01 * ПОП + 4,99$$

Рівень значущості моделі в цілому був оцінений за ANOVA і показав високі значення ($p < 0,001$), що говорить про її працездатність.

Таким чином можна зробити висновки, що у групі дітей з АГ рівень оксиду азоту достовірно нижчий, ніж в групі здорових дітей. При цьому рівень оксиду азоту достовірно вище в групі дітей з лабільною гіпертензією, ніж у групі зі стабільною гіпертензією. Знайдено кореляційний з'язок між часом констатації АГ (довготривалістю післяопераційного періоду) та рівнем оксиду азоту в сироватці крові у дітей після хірургічної корекції коарктації аорти.

При гістологічному дослідженні коарктаційних ділянок стінки аорти, вилучених під час операції, у всіх фрагментах архітектоніка була пошкоджена. Розташування шарів аорти погано візуалізувалися. Ендотелій мав слабку виразність у всіх препаратах. Найбільш значимі зміни знайдено в середньому шарі стінки аорти у вигляді слабо виражених еластичних волокон, їх фрагментованості, з неупорядкованим їх розташуванням, у вигляді «пасм волосся», наявність великих гомогенних безклітинних ділянок– фокусів некрозу гладком'язових клітин, колагенових та еластичних волокон. Такі зміни мали найбільшу виразність у коарктаційних ділянках пацієнтів з гіпоплазією аорти та двустулковим аортальним клапаном. Це може вказувати на системність дисплазії сполучної тканини у пацієнтів з вадами серця та судин [74, 81, 93, 100, 112]. Навколо гомогенних осередків відзначено скупчення гладких міоцитів у вигляді веретенклітинних та епітеліоїдних клітин. Розташування таких скупчень було нерівномірним та хаотичним у різних ділянках стінки аорти.

Також виявлені прояви ангіоматозу середнього та зовнішнього шару стінки. Відзначено ангіоматоз з утворенням тонкостінних дрібних судин за капілярним типом. Навколо новоутворених судин мала місце пухка сполучна тканина, що містила тонкі колагенові волокна. Навколо судин кількість веретенклітинних та епітеліоїдних міоцитів була збільшена. У всіх препаратах відзначено осередки спустошення клітин та волокон середнього шару з утворенням кистоподібних структур. У всіх фрагментах зафіксовані набряк, витончення всіх шарів аорти, виявлені осередки гіпоеластозу та навіть ділянки анеластозу. Такі зміни можуть пояснювати виникнення ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді. Тому вкрай важливо на ряду з визначенням гістологічної будови стінки аорти, аналізувати довготривалий перебіг післяопераційного періоду у пацієнтів з коарктацією.

Вивчаючи якість життя пацієнтів з КоА після операції повноцінним його вважали 37 дітей (66,07 %), 15 дітей (26,79 %) – неповноцінним, 4 пацієнта (7,14 %) мали складнощі з відповіддю. Всі опитанні відмічали обмеження фізичної активності лікарями та батьками, навіть при відсутності скарг та погіршення самопочуття та задовільними результатами доплерівського ехокардіографічного обстеження. Наявність післяопераційного рубця, факт перенесеної операції впливали на комунікабельність та створювали психологічні труднощі у 25 (44,64 %) дітей. Гіперопеку з боку батьків констатували 42 (75,00 %) дитини. Порушення самопочуття у вигляді кардіалгій, цефалгій, поганого сприйняття фізичних навантажень, наявність післяопераційних ускладнень відзначали 15 (26,79 %) пацієнтів. Артеріальна гіпертензія була діагностована у 9 (16,07 %) пацієнтів. Це потребувало постійного контролю тиску з боку пацієнта, прийом гіпотензивних препаратів, регулярного спостереження лікарів, відвідування лікарень та проведення лабораторних та інструментальних методів дослідження. Труднощі у навчанні, обумовлені на думку пацієнтів та батьків, вадою серця в минулому, констатувалися у 10 (17,85 %) дітей. У цієї категорії пацієнтів коарктація аорти поєднувалася з іншими вадами серця та клапанів, що потребувало повторних оперативних втручань.

Визначивши фактори, що впливають на якість життя в післяопераційному періоді у пацієнтів з КоА, можлива їх профілактика та корекція в майбутньому, створення індивідуальних лікувально-реабілітаційних програм на різних етапах спостереження.

Спираючись на вищезазначені дані створена індивідуальна карта спостереження пацієнта з коарктацією аорти з внесенням додаткових лабораторних (рівень оксиду азоту) та інструментальних (ДМАТ, УЗД брахіоцефальних судин) показників, гістологічних даних коарктаційних ділянок аорти кожного пацієнта для оцінки зміни цих показників в динаміці при довготривалому спостереженні даної категорії дітей.

ВИСНОВКИ

В монографії представлено можливості ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді шляхом вивчення клініко-анамнестичних даних хворих, даних добового моніторингу артеріального тиску, визначення рівня оксиду азоту в сироватці крові, особливостей гістологічної структури коарктаційної ділянки аорти, визначення факторів зниження якості життя пацієнтів для індивідуальної корекції на різних етапах спостереження, дозволяючи розглядати КоА як прояв загальної васкулопатії.

1. В 33,72 % випадків мала місце пізня діагностика КоА, що підвищує ризик розвитку післяопераційних ускладнень. У 64 дітей (73,56 %) КоА мала поєднання з іншими вродженими вадами серця, що ускладнює перебіг основного захворювання та вказувало на системність аномалії. Визначений обтяжливий перебіг вагітності у 57 жінок (65,51 %). Спадковий анамнез дітей з коарктацією аорти був обтяжливий у 19 пацієнтів (21,83 %). Фенотипічні та вісцеральні ознаки недиференційованої сполучнотканинної дисплазії визначені у 42 дітей (48,27 %). Визначені статистично значущі клініко-інструментальні показники у дітей з КоА в різних вікових групах в доопераційному періоді.

2. У дітей в післяопераційному періоді за даними добового моніторингу АТ визначено статистично значуще зменшення середніх показників ДАТ за добу та ДАТ удень; констатоване збільшення добового індексу САТ. У 50,0 % дітей виявлено порушення циркадного профілю АТ у вигляді «non-dipper», «over-dipper»). Індекси «навантаження тиском» систолічного і діастолічного АТ характерні для стабільної артеріальної гіпертензії отримані у 6 пацієнтів (25,0 %), у 10 пацієнтів (41,6 %) – для лабільної гіпертензії, при цьому нормальні показники індексу «навантаження тиском» були діагностовані у 8 пацієнтів (33,0 %).

3. Рівень метаболітів NO в крові групи пацієнтів з АГ склав $4,18 \pm 0,86$ мкмоль / л. У групі пацієнтів зі стабільною АГ його рівень становив $3,74 \pm 0,79$ мкмоль / л, а з лабільною $4,44 \pm 0,80$ мкмоль / л. Підгрупи за змістом NO

достовірно відрізнялися між собою ($t = 2,91$; $p < 0,01$) та від контрольної групи: зі стабільною АГ ($t = -6,72$; $p < 0,001$) і лабільною АГ ($t = -4,41$; $p < 0,001$). Констатовано, що у групі дітей з АГ рівень оксиду азоту достовірно нижчий, ніж в групі здорових дітей; рівень оксиду азоту достовірно вищий в групі дітей з лабільною гіпертензією, ніж у групі зі стабільною гіпертензією. Визначена кореляційна залежність рівня оксиду азоту від тривалості артеріальної гіпертензії в післяопераційному періоді. Побудована лінійна регресійна модель: $NO = - 0,01 * ПОП + 4,99$.

4. При гістологічному дослідженні коарктаційної ділянки стінки аорти констатоване порушення архітектоніки шарів аорти; погана візуалізація розташування шарів аорти, слабка виразність ендотелію. Значущі зміни було діагностовано в середньому шарі стінки аорти: еластичні волокна виражені слабо, фрагментовані, з неупорядкованим їх розташуванням, у вигляді «пасм волосся», наявні великі за розміром гомогенні безклітинні ділянки – фокуси некрозу гладком'язових клітин, колагенових та еластичних волокон. Відзначено осередки спустошення клітин та волокон середнього шару з утворенням кистоподібних структур, зафіксовані набряк, витончення всіх шарів аорти, виявлені осередки гіпоеластоз та навіть ділянки анеластозу. Констатований ангіоматоз з утворенням тонкостінних дрібних судин за капілярним типом зі збільшеною кількістю веретеніальних та епітеліальних міоцитів. Зовнішня оболонка аорти характеризувалася скупченням новоутворених судин.

5. Визначені основні фактори зниження якості життя у пацієнтів з КоА в післяопераційному періоді: обмеження фізичної активності; наявність післяопераційного рубця, факт перенесеної операції, що впливали на комунікабельність та створювали психологічні труднощі; гіперопека з боку батьків; порушення самопочуття у вигляді кардіалгій, цефалгій, поганого сприйняття фізичних навантажень, збереження артеріальної гіпертензії; труднощі у навчанні, обумовлені вадою серця.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи високі показники пізньої діагностики вади аорти доцільно всім дітям після народження вимірювати артеріальний тиск на кінцівках, визначати пульсацію на стегнових артеріях в пологових будинках.
2. Під час кожного прийому у лікаря є доцільним використання індивідуальної карти спостереження пацієнта з коарктацією аорти для зручного аналізу загального стану пацієнта, динаміки лабораторних та інструментальних показників.
3. Всім дітям з коарктацією аорти в післяопераційному періоді щорічно навіть при відсутності скарг необхідно проводити добове моніторування артеріального тиску та електрокардіограми з обов'язковим фізичним навантаженням для ранньої діагностики артеріальної гіпертензії.
4. В післяопераційному періоді дітям з коарктацією аорти з артеріальною гіпертензією рекомендовано визначати вміст оксиду азоту в сироватці крові, як можливий фактор підтримки високого артеріального тиску та маркер ендотеліальної дисфункції один раз на рік. Використовувати регресійну формулу для визначення зв'язку між рівнем оксиду азоту та тривалістю післяопераційного періоду, що визначатиме індивідуальне медикаментозне лікування.
5. Дітям під час кожного прийому в післяопераційному періоді визначати чинники зниження якості життя для подальшої оптимізації спостереження даної категорії пацієнтів.

Список використаних джерел

1. Абатуров ОЄ, Вакуленко ЛІ, Кунак ОВ. Ендотеліальна дисфункція в дітей із пієлонефритом. Запорізький медичний журнал. 2019;21, 4(115):478-483. DOI:/doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173343
2. Амосова КМ, Руденко ЮВ. Ризик розвитку інсульту та причини неефективності антигіпертензивної терапії в хворих старших за 55 років з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Кровообіг та гемостаз. 2015;1-2:24-30.
3. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО та ін. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни. Здоров'я дитини. 2018;13(1):1-11. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059
4. Білий ВВ, Рідковець ТГ. Механізми зниження артеріального тиску в людей хворих на есенціальну гіпертензію засобами фізичної реабілітації. Науковий часопис НПУ імені М.П. Драгоманова. 2017;4(85):21-26.
5. Березин АЕ. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. Укр. Мед. Часопис. 2015;5:50-54.
6. Богдановська НВ, Коцюруба АВ, Голубенко АВ. Індукція оксидативного та нітрозативного стресу в юнаків при адаптації до фізичних навантажень у тренувальному та змагальному періодах. Фізіологічний журнал. 2016;62(2):47-56.
7. Богмат ЛФ, Ніконова ВВ, Бессонова ІМ, Ахназарянц ЕЛ, Носова ОМ. Фактори стабілізації и прогрессирования артеріальної гіпертензії у підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;3:36-42.
8. Бондарчук ТІ, Панасюк НБ, Білецька ЛП. Зміни процесів ліпопероксидації, активності NO-синтазної системи та аргінази у підшлунковій залозі щурів за умов стресу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013;2:32-34.
9. Вакуленко ЛІ. Добовий профіль артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом та хронічною хворобою нирок І–ІІІ стадій. Нирки. 2019;8,3:139-145. DOI: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176451

10. Волосовець ОП, Кривопустов СП, Мороз ТС. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей. Здоров'я дитини. 2007;2(5):37-42.
11. Воробьев АС. Амбулаторная эхокардиография у детей: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2010. 543с. ISBN 978-5-299-00401-4
12. Воронков ЛГ. Клініко-прогностична роль ендотеліальної дисфункції та поліморфних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази при хронічній серцевій недостатності. Серцева недостатність. 2015;1:5.
13. Воронков ЛГ. Коррекция дисфункции эндотелия как ключевое звено в кардиоваскулярной и цереброваскулярной фармакотерапии: актуальность новых подходов. Кардиология. 2017;3(27):1-9.
14. Гончарь МО. Стан функціональної адаптації серцево-судинної системи у дітей після хірургічної корекції вроджених вад серця. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014;2:26-29. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2014_2_9.2.
15. Гріднєв ОЄ. Особенности обмена оксида азота у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни. Сучасна гастроентерологія. 2016;1(87):7-13.
16. Дроник ІС, Яворський ОГ, Склярів ОЯ, Пшик РС. Зміни деяких показників ендотеліальної дисфункції у відповідь на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією. Acta medica Leopoliensia. 2019;1(25):17-22.
17. Дроник ІС. Антиоксидантна система у хворих на артеріальну гіпертензію при фізичному навантаженні [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Гальцького. Львів, 2020. 212 арк.
18. Дудчак Олександра Петрівна. Рання діагностика та прогнозування перебігу первинної артеріальної гіпертензії у дітей [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького, НДІ мед. пробл. сім'ї. Донецьк, 2009. 182 арк.
19. Жаринова ВЮ. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема. Кровообіг та гемостаз. 2015;1-2:9-15.
20. Загородний МІ, Свінціцький ІА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. Практикуючий лікар. 2013;2:17-27.

21. Запорожан ВМ, Гоженко АІ, Савицький ІВ. Вивчення впливу оксиду азоту на репродуктивну систему самців щурів. Одеський мед. журн. 1999;2:3-4.
22. Зінковський МФ. Врождені вади серця за редакцією академіка О.Ф. Возіанова. Київ, «Книга плюс», 2010. 1200 с. (російською мовою).
23. Іманов Е, Труба ЯП, Плиска ОІ, Дзюрий ІВ, Лазоришинець ВВ. Хірургічне лікування критичної коарктації аорти у новонароджених і грудних дітей. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;4,1(17):103-110. DOI: 10.26693/jmbs04.01.103
24. Калашникова ЕА, Никитина НА, Галич СР. Диагностика, клиника, лечение и прогноз при коарктации аорты у детей. Здоровье ребенка. 2015;1 (60):129-131.
25. Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. Профілактика порушень ендотеліальної дисфункції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції. Сучасна педіатрія. 2016.5(77):16-24; doi10.15574/SP.2016.77.16
26. Книшов ГВ, Броварець ОО, Настенко ЄА, Забашта ЮФ. Кількісні характеристики нормального та патологічного скорочення лівого шлуночка серця людини як спірально побудованої структури. Оцінка діагностичних можливостей методу. Фізика живого. 2009;17,2:148-151.
27. Котко ДМ, Гончарук НЛ, Щевцов СМ, Левон ММ. Особливості впливу оксиду азоту на людину в умовах спокою, фізичної активності та патології Науковий часопис НПУ ім. М.П. Драгоманова. 2021;12(144):71-79.
28. Кошля ВІ, Муна БА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії. Сімейна медицина. 2016;2(64):93-4.
29. Купновицька ІГ, Клименко ВІ, Губіна НВ. Особливості перебігу коарктації аорти у дорослих (клінічне спостереження). Кардиология. 2017;5-6 (29):1-14.
30. Курята ОВ, Сіренко ОЮ. Добовий профіль артеріального тиску та жорсткість каротидних артерій у хворих з офісно контрольованою артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом. Артеріальна гіпертензія. 2016;1:19-21.
31. Леженко ГО, Захарченко НА. Роль синтази оксиду азоту та цистатину С у механізмах антимікробного захисту в дітей з інфекціями сечовивідної системи, враховуючи етіологічний фактор. Запорізький медичний журнал. 2022;24,4(133):459-463. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.255061

32. Леженко ГО, Пашкова ОЄ, Самойлик КВ. Особливості добового профілю артеріального тиску в дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості захворювання. *Здоров'я дитини*. 2019;14(4):211-217. doi: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174033
33. Лекан РЙ, Бузовський ПВ, Лекан ІР. Вибір тактики хірургічного лікування критичної коарктації аорти із супутніми інтракардіальними вадами у новонароджених. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2018:57-59.
34. Майданник ВГ, Малкоч АВ. Фізіологічна роль окису азоту в дитячому організмі. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 1998;6:51-57.
35. Малахов ВО, Завгородня ГМ, Личко ВС, Джанелідзе ТТ, Волох ФО. Проблема оксиду азоту в неврології: Монографія. Суми: Видавництво СумДПУ ім. А.С.Макаренка, 2009. 242 с. (російською мовою).
36. Малая ЛТ, Корж АН, Балковая ЛБ. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 428 с.
37. Малярська НВ, Калініченко МА. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2017;1(207):38-41.
38. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Аналіз і перспективи нових клінічних рекомендацій ААР (2017) скринінгу і контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків. *Современная педиатрия*. 2018;4:27-39. <https://doi.org/10.15574/sp.2018.92.27>
39. Марушко ЮВ, Марушко ТВ, Артеменко ЄО та ін. Кардіологія дитячого віку. Навчальний посібник. Київ, 2017. 700 с.
40. Михалюк ЄЛ. Методи дозування фізичного навантаження у осіб з артеріальною гіпертензією під час занять кінетотерапією. *Молодіжний наук. вісн. Східноєвроп. наук. Ун-ту ім. Лесі Українки. Фізичне виховання і спорт*. 2018;30:78-85.
41. Москаленко ВФ, Гульчій ОП, Голубчиков МВ та ін. Біостатистика: підручник. К., Книга плюс, 2009.184 с.
42. Нечитайло ДЮ, Міхеєва ТМ, Годованець ОС. Хронобіологічні аспекти рівня артеріального тиску у школярів із артеріальною гіпертензією. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2022;XII,1(43):37-42. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.7

43. Одинец ЮВ, Васильченко ЮВ. Роль метаболитов оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции у детей с персистирующей бронхиальной астмой. Здоровье ребенка. 2016;6(74):38-42.
44. Прокопович ЛМ, Головенко ОС, Труба ЯП, Бойко СМ, Лазоришинець ВВ. Досвід хірургічного лікування коарктації аорти з гіпоплазією дуги аорти у новонароджених та немовлят. Вісник серцево-судинної хірургії. 2016;24,1:61-64.
45. Сапаций АЛ, Купновицька ІГ. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань. Ліки України. 2008;6(122):82-86.
46. Слівінська ОМ, Сеньків ОМ, Іскра РЯ. Антиоксидантна система у скелетних м'язах та крові щурів при гіперглікемії та дії цитрату цинку. Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна. 2016;2:5-10.
47. Сенаторова ГС, Гончарь МО, Аленіна ІС та ін. Артеріальна гіпертензія у дітей. Харків, ПЛАНЕТА-ПРИНТ, 2018. 103 с.
48. Синяченко ОВ. Звягина ТВ. Оксид азота в терапевтической практике. Донецк: ООО «Юго-Восток, Лтд», 2001. 258 с.
49. Соловйов АІ, Легенький ВВ, Зеленський СМ, Мойбенко ОО, Стефанов ОВ. цГМФ незалежний вплив оксиду азоту на скоротливу активність і вміст внутрішньоклітинного Са⁺² гладеньких м'язів хвостової артерії щура. Фізіол. журн. 2001;47,3:19-25.
50. Тащук ВА. Кардіопротективний ефект донатора оксиду азоту в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здоров'я України 21 сторіччя. 2022; 3(520):26-27.
51. Труба ЯП, Дзюрий ІВ, Прокопович ЛМ, Лазоришинець ВВ. Гіпоплазія дуги аорти у немовлят: алгоритм діагностики і лікування. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020;3(40):73-78.
<https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/039073-078/53.2>
52. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та екстреної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»: затверд. МОЗ України 2012 Трав 24 № 384. Київ, 2016. 61 с.
53. Шлімкевич ІВ, Лембрик ІС, Цицюра ОО, Алексеєва ЮІ, Жиляк ОВ. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Частина 1. Запорізький медичний журнал. 2022;24,2(131):248-253.
DOI: 10.14739/2310-1210.2022.2.235489

54. Шоріков ЄШ. Патогенетичні аспекти дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом: роль монооксиду нітрогену. Вісник наукових досліджень. 2015;4:37-40.
55. Ağbaş A, Gökalp S, Canpolat N, Çalışkan S, and Öztunç F. Is the burden of late hypertension and cardiovascular target organ damage in children and adolescents with coarctation of the aorta after early successful repair different to healthy controls? *Cardiology in the Young*. 2020;30(9):1-8 DOI:10.1017/S104795112000205X
56. Amedro P, Dorka R, Moniotte S, Guillaumont S, Fraisse A, Kreitmann B, Borm B, Bertet H, Barrea C, Ovaert C, Sluysmans T, De La Villeon G, Vincenti M, Voisin M, Auquier P, Picot MC. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *Pediatr Cardiol*. 2015 Dec;36(8):1588-1601. doi: 10.1007/s00246-015-1201-x.
57. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet*. 1999;343:1199-1206.
58. Ashraf M., Irshad M., Parry N. A. Pediatric hypertension: an updated review. *Clinical Hypertension*. 2020.26,1:22. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00156-w>
59. Bambul Heck P, Pabst von Ohain J, Kaemmerer H, Ewert P, Hager A. Quality of life after surgical treatment of coarctation in long-term follow-up (CoAFU): Predictive value of clinical variables. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 1;250:116-119. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.024.
60. Berkes A, Kiss M, Kemény C, Mogyorósy G. A Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Hungarian validation of the cardiac module of the Pediatric Quality of Life Inventory. *Orv Hetil*. 2008 Nov 30;149(48):2261-8. doi: 10.1556/OH.2008.28322.
61. Bhatt AB, Lantin-Hermoso MR, Daniels CJ, Jaquiss R, Landis BJ, Marino BS, Rathod RH, Vincent RN, Keller BB and Villafane J. Isolated Coarctation of the Aorta: Current Concepts and Perspectives. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022. 9:817866 DOI:10.3389/fcvm.2022.817866
62. Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis biological function and pathophysiology. *Free Rad. Res*. 1999;31:577-596.
63. Brili S, Tousoulis D, Antoniadis C et al. Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta. *Atherosclerosis*. 2005;182:97-103.

64. Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM et al. Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:1020-1025. DOI:10.1016/j.jacc.2013.06.016
65. Campbell RM, Douglas PS, Eidem BW, Lai WW, Lopez L, Sachdeva R. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Nov 11;64(19):2039-60.
66. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin.Chem.* 1998;44:1809-1819.
67. Chong LSH, Fitzgerald DA, Craig JC, Manera KE, Hanson CS, Celermajer D, Ayer J, Kasparian NA, Tong A. Children's experiences of congenital heart disease: A systematic review of qualitative studies. *Eur. J. Pediatr.* 2018;177:319-336. doi: 10.1007/s00431-017-3081-y.
68. Cohen M, Fuster V, Steele PM et al. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation.* 1989;80:840-845.
69. Choudhary P, Canniffe C, Jackson DJ, Tanous D, Walsh K, Celermajer DS. Late outcomes in adults with coarctation of the aorta. *Heart.* 2015 Aug;101(15):1190-1195. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307035. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25810155.
70. Correia AS, Gonçalves A, Paiva M, Sousa A, Oliveira SM, Lebreiro A et al. Long-term follow-up after aortic coarctation repair: the unsolved issue of exercise-induced hypertension. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:879-83. doi: 10.1016/j.repc.2013.02.018
71. Curtis SL, Bradley M, Wilde P et al. Results of screening for intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta. *Am. J. Neuroradiol.* 2012;33:1182-1186.
72. Dadlani A, Madan K, Sawhney JPS. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Indian Heart Journal.* 2019;71,1:91-97. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.11.015>

73. Daliento L, Pomiato E, Vescovo G, Padalino M, Russo G. Adult patients with congenital heart disease (GUCH): lights and shadows. *Italian Journal of Medicine*. 2019;13(4):189-199. <https://doi.org/10.4081/itjm.2019.1187>
74. Damien Kenny, Ziyad M. Hijazi Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J*. 2011;18,5:487-495. doi. 10.5603/CJ.2011.0003
75. Dempsey AA, Parraga G, Altamirano-Diaz L et al. Increased blood pressure is associated with increased carotid artery intima-media thickness in children with repaired coarctation of the aorta. *J Hypertens*. 2019;37:1689-1698.doi: 10.1097/HJH.0000000000002077
76. Du ZY, Dusting GI, Woodman DL. Haemodynamic responses of N- nitro- L- arginine in conscious rabbit. *Clin. Exp. Pharm. Physiol*. 2001;18:371-374.
77. Dulfer K, Duppen N, Blom NA, van Dijk AP, Helbing WA, Verhulst FC et al. Effect of exercise training on sports enjoyment and leisure-time spending in adolescents with complex congenital heart disease: the moderating effect of health behavior and disease knowledge. *Congenit Heart Dis*. 2014;9:415-23. doi: 10.1111/chd.12154
78. Eckhauser A, South ST, Meyers L, Bleyl SB, Botto LD. Turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. *J Pediatr*. 2015;167:1062-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.002
79. Egbe AC, Allison TG, Ammash NM. Mild coarctation of aorta is an independent risk factor for exercise-induced hypertension. *Hypertension*. 2019;74(6):1484-1489. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13726
80. Ernst MM, Marino BS, Cassidy A, Piazza-Waggoner C, Franklin RC, Brown K, Wray J. Biopsychosocial Predictors of Quality of Life Outcomes in Pediatric Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2018 Jan;39(1):79-88. doi: 10.1007/s00246-017-1730-6.
81. Garcia VP, Rocha HM., Silva GM et. al. Exogenous L-arginine reduces matrix metalloproteinase-2 and -9 activities and oxidative stress in patients with hypertension. *Life Sciences*. 2016. 14932.
82. Gardiner HM, Celermajer DS, Sorensen KE et al. Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of aortic coarctation in childhood. *Circulation*. 1994;89:1745-1750.

83. Ganigara M, Doshi A, Naimi I, Mahadevaiah GP, Buddhe S, Chikkabyrappa SM. Preoperative Physiology, Imaging, and Management of Coarctation of Aorta in Children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Dec;23(4):379-386. doi: 10.1177/1089253219873004.
84. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10:42-60. doi: 10.2174/157016112798829823
85. Grunfeld S, Hamilton CA, Mesaros S et al. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension.* 2002;26:854-857.
86. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H et al. Coarctation long term follow up: significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical resection of isolated coarctation even in the absence of recodation and prosthetic material. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;134:738-745.
87. Hellsten Y, Gliemann L. Limb vascular function in women – Effects of female sex hormones and physical activity. *Transl Sports Med.* 2018;16(4):793-7.
88. Helmut Baumgartner, Julie De Backer, Sonya V Babu-Narayan, Werner Budts, Massimo Chessa, Gerhard-Paul Diller et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 7 Feb 2020.42,6:563-645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
89. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) as the reference standart for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. *Chronobiol Int.* 2015;32:1329-42.
90. Hoffman JI. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Jul/Aug 23;29(4):252-255. doi: 10.5830/CVJA-2017-053.
91. Houston M, Hays L. Acute effects of an oral nitric oxide supplement on blood pressure, endothelial function, and vascular compliance in hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens.* 2014;16,7:524-529
92. Hunter AL, Swan L. Quality of life in adults living with congenital heart disease: beyond morbidity and mortality. *J Thorac Dis.* 2016 Dec;8(12):E1632-E1636. doi: 10.21037/jtd.2016.12.16. PMID: 28149600; PMCID: PMC5227241.

93. Jacomini AM, De Souza HC, Dias Dda S. Training Status as a Marker of the Relationship between Nitric Oxide, Oxidative Stress, and Blood Pressure in Older Adult Women. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:8262383. DOI: 10.1155/2016/8262383.
94. Jackson AC, Frydenberg E, Liang RP, Higgins RO, Murphy BM. Familial impact and coping with child heart disease: a systematic review. *Pediatr Cardiol.* 2015 Apr;36(4):695-712. doi: 10.1007/s00246-015-1121-9.
95. Jenkins NP, Ward C. Coarctation of the aorta: natural history and outcome after surgical treatment. *QJ Med.* 1999;92:365-371.
96. Kaushal S, Backer CL, Patel JN et al. Coarctation of the aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;88:1932-1938.
97. Kenny D, Polson J, Martin R et al. Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta. *Am. Heart J.* 2011;162:398-404.
98. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Paton JF, Wolf AR. Hypertension and coarctation of the aorta: an inevitable consequence of developmental pathophysiology *Hypertension Research.* 2011;34:543-547. <https://goo.gl/by757D>
99. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Coarctation of the aorta and aortic arch interruption. *Cardiac surgery, 4th ed.* Philadelphia: John F. Kennedy. 2013:1718-1780.
100. Kuhn A, Baumgartner C, Horer J et al. Impaired elastic properties of the ascending aorta persist within the first three years of neonatal coarctation repair. *Pediatr. Cardiol.* 2009;30:46-51.
101. Kung CF, Luscher TF. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension.* 1995;25,2:194-200.
102. Lee MG, Allen SL, Kawasaki R, Kotevski A, Koleff J et al. High prevalence of hypertension and end-organ damage late after coarctation repair in normal arches. *Annals Thorac Surg.* 2015;100:647-53. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.099
103. Lind L, Granstam SO, Millgard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review. *Blood Pressure.* 2000;9:4-15.
104. Liu HC, Chaou CH, Lo CW, Chung HT, Hwang MS. Factors Affecting Psychological and Health-Related Quality-of-Life Status in Children and Adolescents

with Congenital Heart Diseases. *Children (Basel)*. 2022 Apr 18;9(4):578. doi: 10.3390/children9040578

105. Loup O, von Weissenfluh C, Gahl B, Schwerzmann M, Carrel T, Kadner A. Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Jul;36(1):105-11;discussion 111. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.023.

106. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2015;14,9:623-641.

107. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34:1887-920.

108. Machii M, Becket A. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation. *Ann. Thorac. Surg*. 1997;64:516-520.

109. Machin D, Campbell MJ, Walters SJ. *Medical Statistics: a textbook for the health sciences*. John Wiley & Sons Ltd, 2007. 331 p.

110. Mavroudis C, Backer C. *Pediatric cardiac surgery*. 4th ed. – John Wiley and sons. 2013. 970 p.

111. Menahem S, Poulakis Z, Prior M. Children subjected to cardiac surgery for congenital heart disease. Part 1 - emotional and psychological outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 Aug;7(4):600-4. doi: 10.1510/icvts.2007.171058.

112. Menon A, Eddinger T, Wang H et al. Altered haemodynamics, endothelial function and protein expression occur with aortic coarctation and persist after repair. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2012;303:1304-1318.

113. Moncada S. Nitric oxide. *J. Hypertension*. 1994;12(12):535.

114. Muntner P, Carey RM, Gidding S. Potential U.S. Population Impact of the 2017 American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:109-18.

115. Nemes A, Yap S.-chien. Abnormal aortic elastic properties in adults with congenital valvular aortic stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2008:223.

116. Nichols David G. *Critical heart disease in infants and children*. 2nd ed. 2005. P.1024. ISBN 0-323-01281-7

117. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):547-52. doi: doi.org/10.2147/VHRM.S1094.

118. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, Miner PD. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation*. 2001;103(3):393-400. PMID: 11157691.
119. Nowak WN, Deng J, Ruan XZ. Reactive Oxygen Species Generation and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(5):41-52.
120. Olivieri L, de Zélicourt D, Haggerty C et al. Hemodynamic modeling of surgically repaired coarctation of the aorta. *Cardiovasc. Eng. Technol*. 2011;2:288-295.
121. Omer N, Rohilla A, Rohilla S, Kushnoor A. Nitric Oxide: Role in Human Biology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2012;4(2):105-109.
122. Ostchega Y, Zhang G, Hughes J. Factors Associated with Hypertension Control in Adult Using 2017 ACC/AHAGuidelines: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2016. *Am J Hypertens*. 2018;29:412-24.
123. O'Sullivan JJ, Derrick G, Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24-hour blood pressure measurement. *Heart*. 2002;88:163-166.
124. Ou P, Bonnet D, Auriacombe L et al. Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta. *Eur. Heart J*. 2004;25:1853-1859.
125. Pablos P, Mendiguren J, Pineda J. Contribution of nitric oxide dependent guanylate cyclase and reactive oxygen species signaling pathways to desensitization of m-opioid receptors in the rat locus coeruleus. *Neuropharm*. 2015;99:422-31.
126. Panzer J, Bové T, Vandekerckhove K, De Wolf D. Hypertension after coarctation repair – a systematic review. *Transl Pediatr*. 2022:1-10. doi: 10.21037/tp-21-418
127. Pedersen T. Late morbidity after repair of aortic coarctation. *Dan Med J*. 2012;4,59:1-13.
128. Pees C, Michel-Behnke I. Morphology of the bicuspid aortic valve and elasticity of the adjacent aorta in children. *Am. J. Cardiol*. 2012;110:1354-1360.
129. Philip MW Bath, Kailash Krishnan, Jason P Appleton. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke Cochrane Database of Systematic Reviews. April 2017: [электронный ресурс]. Режим доступа:

130. Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D et. al. Endotelial function in sustained and white coat hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002;15:946-952.
131. Popov D. An outlook on vascular hydrogen sulphide effects, signaling, and therapeutic potential. *Arch Physiol Biochem.* 2013;119(5):189-94.
132. Rao PS. Consensus on timing of intervention for common congenital heart diseases: part I - acyanotic heart defects. *Indian J. Pediatr.* 2013;80:32-38.
133. Ra-id Abdulla. *Heart Diseases in Children: A Pediatrician's Guide.* 2011. 486 p. DOI 10.1007/978-1-4419-7994-0_1
134. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME. Systematic Review for the 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):116-35.
135. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart.* 2002 Sep;88(1):i1-14. doi: 10.1136/heart.88.suppl_1.i1.
136. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *ESC Clinical Practice Guidelines Reference.* *Eur. Heart J.* 2013;34:3035-3087.
137. Salim S Virani, Alvaro Alonso, Hugo J Aparicio, Emelia J Benjamin, Marcio S Bittencourt, Clifton W Callaway, April P Carson, Alanna M Chamberlain, Susan Cheng. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
138. Sehested J, Baandrup U, Mikkelsen E. Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. *Circulation.* 1982;65:1060-1065.
139. Sinning C, Zengin E, Kozlik-Feldmann R, Blankenberg S, Rickers C, von Kodolitsch Y, Girdauskas E. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation in congenital

- heart disease-important aspects for treatment with focus on aortic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8:780-788. doi: 10.21037/cdt.2018.09.20.
140. Sojak VM. Hazekamp Paradigm shift in treatment of coarctation of the aorta? *Neth Heart J.* 2021;29:69-70 <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01536-5>.
141. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association. Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol 139. 2019. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
142. Thomson J, Mulpur A, Guerrero R et al. Outcome after extended arch repair for aortic coarctation. *Heart.* 2006;92:90-94.
143. Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T et al. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol.* 2018, Feb 15;253:161-166. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.022.
144. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W et al. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am. J. Cardiol.* 2002;89:541-547.
145. Uzark K., Jones K. et al. Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. *Pediatrics.* 2008;121(5):1060-1067.
146. Varadharaj S, Porter K, Pleister A et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling: a novel pathway In OSA induced vascular endothelial dysfunction. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2015;207:40-47.
147. Varni JW, Burwinkle TM. The PedsQL™ Disease and Condition Specific Modules: An Update and Status Report. *QoL. Newsletter.* 2004;33:3-5.
148. Vigneswaran TV, Sinha MD, Valverde I, Simpson JM, Charakida M. Hypertension in coarctation of the aorta: challenges in diagnosis in children. *Pediatr Cardiol.* 2018;39:1-10. doi: 10.1007/s00246-017-1739-x
149. Vitarelli A, Giordano M, Germano G. et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. *Heart.* 2010;96:1469-1474.
150. Vogt M, Kühn A, Baumgartner D et al. Impaired Elastic Properties of the Ascending Aorta in Newborns Before and Early After Successful Coarctation Repair. *Circulation.* 2005;111:3269-3273.

151. Wühl E. Ambulatory Blood Pressure Monitoring Methodology and Norms in Children. In: Flynn J, Ingelfinger J, Redwine K. (eds) Pediatric Hypertension. Springer, Cham. 2018:277-303. doi.org/10.1007/978-3-319-31107-4_44
152. Yokoyama U, Ichikawa Y, Minamisawa S, Ishikawa Y. Pathology and molecular mechanisms of coarctation of the aorta and its association with the ductus arteriosus. *J Physiol Sci.* 2017;67:259-70. doi: 10.1007/s12576-016-0512-x
153. Zeng S, Zhou J, Peng Q, Deng W, Zang M, Wang T, Zhou Q. Sustained chronic maternal hyperoxygenation increases myocardial deformation in fetuses with a small aortic isthmus at risk for coarctation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(10):992-1000. PMID: 28668226. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.05.008](http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.05.008)