

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.12-008.331.1-056.52-053.2 (043.2)

MĂTRĂGUNĂ NELEA

**ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC, PARTICULARITĂȚILOR
CLINICO-BIOCHIMICE ȘI HEMODINAMICE LA COPII CU
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ**

321.03 – CARDIOLOGIE

Rezumatul

Tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2020

Teza a fost elaborată în laboratorul „Cardiologie pediatrică”, IMSP Institutul de Cardiologie

Consultanți științifici:

Popovici Mihail, doctor habilitat în științe medicală, profesor universitar, academician al AȘM
Revenco Ninel, doctor habilitat în științe medicală, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Referenții oficiali:

Cobeț Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Curocichin Ghenadie, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Velicico Valentina, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar (Ucraina)

Componența Consiliului științific specializat:

Carauș Alexandru, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Stamati Adela, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Vataman Eleonora, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Istrati Valeriu, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Grib Liviu, membru, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Moscalu Vitalie, membru, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Țurea Valentin, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susținerea va avea loc la 28 mai 2020, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului științific specializat DH 321.03-01 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (MD-2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu 20, et.3, sala de conferințe).

Teza de doctor habilitat în științe medicale și rezumatul lucrării pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie, str. Testemițanu, 20 și la pagina web a ANACIC.

Rezumatul a fost expediat la data de 27 aprilie 2020

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Adela Stamati, dr. st. med., conf. univ.

Consultanți științifici,

Popovici Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Autor,

Mătrăgună Nelea, dr.șt.med.,conf.cercet.

CUPRINS

Reperete conceptuale ale cercetării	4
Actualitatea temei	4
Metodologia cercetării științifice	5
Conținutul tezei	7
1. Noi viziuni asupra factorilor de risc și a particularităților hipertensiunii arteriale esențiale la Dereglările metabolismului glucudic	7
2. Materialul și a metodele de cercetare	7
3. Estimarea pluridirecțională a factorilor de risc la copiii cu hipertensiune arterială esențială	8
3.1. Caracteristica clinică comparativă a loturilor de cercetare	8
3.2. Analiza factorilor de risc tradiționali	9
3.3. Studiarea rolului hipovitaminozei D în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii	9
3.4 Estimarea rolului homocisteinei în realizarea hipertensiunii arteriale la copii	10
4. Particularitățile clinico-biochimice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii	11
4.1. Particularitățile clinice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii	11
4.2. Aspecte ale spectrului lipidic	11
4.3. Dereglările metabolismului glucidic	12
4.4. Aprecierea nivelului seric al leptinei și adiponectinei	12
4.5. Determinarea valorilor serice ale markerilor proinflamatorii	14
4.6. Estimarea implicării sistemului nervos simpatic în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii	15
5. Particularitățile hemodinamice și de afectare subclinică de organ în hipertensiunea arterială esențială la copii	18
5.1. Particularitățile hemodinamice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii	18
5.2. Afectarea subclinică de organ la copiii hipertensivi, rolul microalbuminuriei	22
5.3. Analiza de regresie logistică	24
Concluzii generale și recomandări	26
Concluzii generale	26
Recomandări practice	28
Bibliografie	29
Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei	33
Adnotare	38
Резюме	39
Summary	40

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei.

Alimentația nesănătoasă, hipodinamia, obezitatea - au contribuit la majorarea prevalenței HTA esențiale și scăderea vârste de debut al acesteia [1-8]. Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost atribuiți doar patologilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe [9-12]. Perioada prenatală poate fi o altă perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului [13-15].

Cercetările din ultimul deceniu s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA și a biomarkerilor noninvazivi, care să identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament. Unele studii au arătat o puternică asociere independentă între hipovitaminoza D, hiperhomocisteinemie cu riscul cardiovascular. Deși, este încă nevoie de studii suplimentare, importanța potențială a deficienței vitaminei D și a hiperhomocisteinemiei ca o problemă majoră de sănătate publică emergentă de proporții globale, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, este incontestabilă [16-31].

Patogeneza HTA este una multifactorială. Obezitatea, rezistența la insulină, activarea sistemului nervos simpatic, homeostazia sodiului, sistemul renină angiotenzină aldosteron, structura și reactivitatea musculaturii netede vasculare - constituie verigi etiopatogenice în dezvoltarea HTA esențiale [32-34]. În ultimele decenii a suferit schimbări radicale și înțelegerea țesutului adipos, percepția a evoluat de la un țesut inertial de stocare a energiei la cel al unui organ endocrin activ. Acesta eliberează un grup de molecule biologice active numite adipokine, însă modul în care aceste adipokine intervin în patogeneza HTA este puțin studiat, existând chiar lucrări contradictorii [35-38].

Hipertrofia ventriculară stângă, îngroșarea și rigidizarea arterelor mari, precum și excreția urinară de albumină se numără printre markerii cei mai valoroși de afectare subclinică de organ. În plus, studiile anterioare, care au susținut o asociere pozitivă între microalbuminurie și factorii de risc cardiovasculari, cum ar fi hipertensiunea arterială la copii, au ajuns uneori la concluzii contradictorii și rămâne discutabilă dacă microalbuminuria este un predictor independent al bolilor cardiovasculare la populația pediatrică [39-50].

Prin urmare, HTA la copil câștigă teren în medicina cardiovasculară. În ciuda dovezilor privind o prevalență crescândă a HTA la copii, consecințele precoce ale HTA sunt stabilite cu dificultate și adesea trecute cu vederea. Totodată, HTA la vârsta de copil este o problemă cu multiple implicații medico-sociale. Dacă copilul hipertensiv nu va beneficia de programe speciale de tratament, aceasta va deveni persistentă și va trece treptat în HTA a adultului. Această situație suscită ordonarea unor activități și măsuri adecvate de profilaxie eficientă a HTA, diagnosticare precoce și monitorizare și prin aceasta - prevenirea complicațiilor cardiovasculare pe termen lung.

Scopul studiului: Aprecierea particularităților clinico-biochimice și hemodinamice, a impactului diferitor factori de risc prezenți la copiii hipertensivi în funcție de greutatea corporală.

Obiective studiului:

1. Estimarea factorilor de risc în apariția hipertensiunii arteriale la copii.
2. Aprecierea particularităților clinico-hemodinamice la copiii cu hipertensiune arterială.
3. Determinarea particularităților spectrului glucidic, lipidic la copiii hipertensivi în raport de greutatea corporală.
4. Estimarea valorilor serice al PCR hs și α -TNF și a rolului inflamației subclinice (low grade inflammation) în evoluția hipertensiunii arteriale la copiii obezi.
5. Aprecierea rolului adiponectinei și leptinei în diagnosticul hipertensiunii arteriale la copii.
6. Estimarea rolului patogen al hiperhomocisteinемiei în disfuncția endotelială și evoluția hipertensiunii arteriale la copii în raport cu greutatea corporală.
7. Evaluarea inerenței fiziopatologice a catecolaminelor în dezvoltarea hipertensiunii arteriale și obezității la copii.
8. Evaluarea microalbuminuriei, indicelui masei miocardului ventriculului stâng, grosimii complexului intimă-medie al arterei carotide la copiii cu hipertensiune arterială pentru aprecierea afectării subclinice de organ

Metodologia cercetării științifice. S-a realizat un studiu de tip caz-control, care a inclus 115 copii hipertensivi, cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani. Lotul de control a fost selectat dintre copiii normotensivi normoponderali, de vârstă similară. Metode de cercetare au fost: istorice, clinice, paraclinice, de epidemiologie analitică și matematică.

Programul de examinare paraclinică a inclus: parametrii profilului lipidic, glucidic, unele adipokine (leptina, adiponectina), citokine proinflamatorii (TNF- α , hs-PCR), catecolaminele serice și urinare. Pentru diagnosticul la etape preclinice a afectării subclinice de organ s-a apreciat microalbuminuria, grosimea complexului intima-medie a carotidei, calculat indicele masei miocardului ventriculului stâng.

Noutatea și originalitatea științifică. În cadrul studiului s-a evaluat impactul unui bloc complex de factori de risc cu determinism hipertensiv, inclusiv, a rolului hiperhomocisteinемiei și a deficitului de 25 OH vit D, astfel se va putea aduce în vizorul serviciilor medicale un număr mai mare de copii hipertensivi. Ca intenție novatoare este și estimarea semnificației microalbuminuriei, indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS), raportului grosimii complexului intimă-medie la nivelul arterei carotide comune (cIMT), pe poziția lor de marcheri precoce ai afectării subclinice de organ la copiii hipertensivi. O cercetare de tentă inedită este și testarea leptinei, adiponectinei serice, PCR hs, α -TNF, catecolaminelor serice și urinare pentru a se argumenta rolul SNS, a unor adipokine/citokine proinflamatorii în verigile patogenetice ale HTA și obezității la copii.

Rezultatele principal noi pentru știință și practică obținute: Rezultate obținute, care au determinat soluționarea unei probleme științifice, aplicative, de importanță majoră rezidă în fundamentarea științifică a noilor viziuni asupra factorilor de risc a HTA la copii (a factorilor de risc tradiționali, a hiperhomocisteinемiei și deficitului de 25 OH vit D), a unor biomarkeri de diagnostic (adipokine/citokine, markerii disfuncției endoteliale, a

implicării SNS și de afectare subclinică de organ), ceea ce a contribuit la o înțelegere mai amplă a mecanismelor fiziopatologice de realizare a HTA la copii și a confirmat oportunitatea utilizării acestora drept biomarkeri de diagnostic precoce a HTA în vederea aplicării precoce a măsurilor de profilaxie și tratament.

Semnificația teoretică: Cercetarea în profunzime a factorilor de risc, premiselor și circumstanțelor, care se implică în apariția HTA la copii, au completat substanțial viziunea de concept asupra unui fenomen cu multiple implicații medicale și social umane, cum este cel al HTA inițiate la etape ontogenetice timpurii. Cercetările de program în substratul definitoriu al afectului, cum ar fi, marcherii inflamației cronice, adipokinele, hipovitaminoza D - ca marcheri timpurii ai HTA, hiperhomocisteina ca marcher al disfuncției endoteliale și catecolaminele analizate în postura lor de marcheri ai implicării SNS în patogenia a HTA, au adus noi argumente științifice și au sugerat în definitiv principii clare de ordonare a unor activități și măsuri adecvate de profilaxie eficientă, de combatere a factorilor de risc și a afecțiunilor cu determinism hipertensiv. Monitorizarea nivelurilor serice ale 25 OH vit D și corecția la timp a deficitului, va optimiza și mai mult starea sănătății cardiovasculare a populației.

Valoarea aplicativă a lucrării:

Prin relevarea aportului morbid al factorilor de risc pe care îi comportă sau căroră se expun copiii hipertensivi se vor optimiza programele de măsuri profilactice, care fiind implementate în practică, vor contribui la diminuarea morbidității prin HTA. Implementarea în practica pediatrică de rutină a testării adipokinelor, markerilor proinflamatorii și cei ai disfuncției endoteliale va contribui la recunoașterea HTA la etape preclinice și va sugera inițierea măsurilor precoce de profilaxie și tratament. Testarea microalbuminuriei, IMMVS, aprecierea cIMT vor completa și subtiliza diagnosticul oportun (la etape preclinice) al afectării subclinice de organ.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinică a laboratorului științific „Cardiologie pediatrică” al IMSP Institutul de Cardiologie, a serviciilor specializate de la IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „V. Ignatenco” și în secția de endocrinologie a Spitalului Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de nivel național și internațional: Congresul V al pediatriilor și neonatologilor din Republica Moldova, 2009; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie”, în cadrul Expoziției Internaționale Specializate MoldMEDIZIN and MoldDENT, Chișinău, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016; Al 9-lea Congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, România, Oradea, 2011; Al 10-lea Congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, România, Cluj-Napoca, 2012; A V-a conferință științifico-practică de la Sanct-Petersburg, Rusia, 2012; Al 11-lea Congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Iași, România, 2013; Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI; Congresul VI al pediatriilor și neonatologilor din Republica Moldova, Chișinău, 2013; Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті акад. Б.Я. Резника. Odessa, Ucraina, 2014; Conferința națională de pediatrie, București, 2014, Conferința națională cu participare internațională „Zilele

pediatriei ieșene”, 2017, 2018, Iași; Europaediatrics, 7-10 iunie 2017, București, România; European Academy of Paediatrics, 15 octombrie 2017, Slovenia, Ljubljana;

Materialele tezei au fost aprobate la ședința comună a laboratorului științific „Cardiologie pediatrică” și Clinicii „Hipertensiuni arteriale” și „Cardiologie intervențională” ale IMSP Institutul de Cardiologie din 19 iunie 2019 (proces verbal nr.13); la ședința Seminarului Științific de Profil din 17 septembrie 2019, specialitatea „Pediatrie” (proces verbal nr.2) și la ședința Seminarului Științific de Profil, specialitatea „Cardiologie și cardiochirurgie” (Cardiologie 321.03.) din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, din 22 octombrie 2019 (proces verbal nr.3).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 60 de lucrări științifice, inclusiv 5 articole în reviste de circulație internațională, 16 articole în reviste naționale recenzate, 1 articol în culegeri științifice naționale, 33 comunicări rezumative incluse în materialele congreselor internaționale, 4 din publicațiile menționate sunt de monoautor.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 198 pagini de text de bază și include introducere, 5 capitole, după care urmează sinteza rezultatelor, concluziile generale, recomandările practice, bibliografie din 323 titluri și 5 anexe. Materialul iconografic conține 41 de tabele și 35 figuri.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, obezitate, factori de risc, biomarkeri

CONȚINUTUL TEZEI

1. NOI VIZIUNI ASUPRA FACTORILOR DE RISC ȘI A PARTICULARITĂȚILOR HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE LA COPII

În acest capitol este stabilit stadiul actual al cunoașterii în domeniul de interes investigational, sunt analizate actualizările literaturii de specialitate asupra epidemiologiei HTA la copii, a factorilor de risc tradiționali, precum și a rolului hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemie în abordarea copilului hipertensiv. De asemenea, în baza unei documentări laborioase, care a inclus definirea conceptelor fundamentale ale mecanismelor etiopatogenetice, este analizată bibliografia, prezentată descrierea și interpretarea datelor din literatură, exemplificarea metodelor de cercetare. Suportul metodologic și teoretico-științific al lucrării este bazat pe conceptul științific, elaborat și argumentat în lucrările recente (ultimii 5 ani), originale referitoare la tematica cercetată.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

S-a realizat un studiu de tip caz-control, care a inclus 115 copii hipertensivi, cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani. Lotul de control a fost selectat dintre copiii normotensivi normoponderali, de vârstă similară. Metode de cercetare au fost: istorice, clinice, paraclinice, de epidemiologie analitică și matematice. Diagnosticul de HTA s-a stabilit în conformitate cu ultimele recomandări ale ghidului european de HTA la copii [Empar Lurbea et. al., 2016].

Pentru estimarea pluridirecțională a factorilor de risc cu care se confruntă copilul hipertensiv, copiii incluși în cercetare au fost examinați conform unui chestionar special elaborat, care a inclus: ancheta factorilor de risc prenatali și ereditari, caracteristica medico-socială a familiilor, nocivitățile familiale, ancheta nutrițională. De rând cu factorii

de risc tradiționali, de intenție novatoare pentru Republica Moldova a fost estimarea rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinемiei în abordarea copilului hipertensiv.

Programul de examinare paraclinică a inclus: parametrii profilului lipidic, glucidic, unele adipokine (leptina, adiponectina), citokine proinflamatorii (TNF- α , hs-PCR), catecolaminele serice și urinare. Pentru diagnosticul la etape preclinice a afectării subclinice de organ s-a apreciat microalbuminuria, indicele intimei medii a carotidei, calculat indicele masei miocardului ventriculului stâng. Marcherii proinflamatorii: TNF- α , adipokinele serice (leptina și adiponectina) s-au apreciat prin metoda imunoenzimatică ELISA, hs-PCR - metoda latex-imunoturbidimetrie. Insulina serică - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). Homocisteina s-a apreciat prin metoda cromografie lichidiană cu schimb de ioni, iar adrenalina și noradrenalina în ser și urină - metoda fluorimetrică (fluorimetrul NPF-4 Hitachi). 25 OH vit D s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminiscență (CLIA). Microalbuminuria - prin metoda imunofermentativă.

Indicele masei miocardului ventriculului stâng s-a calculat din raportul: masa ventriculului stâng (MVS)/(h) înălțimea (m)^{2,7} (Empar Lurbea et. al., 2016), iar valoarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng s-a comparat cu tabelele percentilice. Conform recomandărilor ESH privind managementul valorilor înalte ale tensiunii arteriale la copii, hipertrofia ventriculară stângă s-a stabilit în cazul în care valorile indicelui masei miocardului ventriculului stâng raportat la înălțime ^{2,7} a fost $\geq 95^{\text{th}}$ în funcție de sex și vârstă [Empar Lurbea et. al., 2016].

Modificările morfologice ale peretelui arterial, îngroșarea complexului intimă-medie au fost identificate prin ultrasunete de înaltă rezoluție. S-au efectuat câte 5 determinări pentru fiecare perete arterial, atât pentru artera carotidă comună dreaptă cât și pentru cea stângă și s-a operat cu valoarea medie a măsurărilor efectuate [Empar Lurbea et. al., 2016].

Analiza datelor s-a realizat utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Prelucrarea statistică n-ea permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigații de laborator s-au utilizat indicatorul de corelație care ne-a permite stabilirea diferitor grade de corelație.

3. ESTIMAREA PLURIDIRECȚIONALĂ A FACTORILOR DE RISC LA COPIII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

3.1. Caracteristica clinică comparativă a loturilor de cercetare

Studiul de tip caz – control a inclus 115 copii hipertensivi, cu vârsta 10-18 ani, care în dependență de IMC, s-au divizat astfel: lotul I - 35 copii hipertensivi normoponderali (HTA, NP), lotul II - 36 copii hipertensivi supraponderali (HTA, SP) și lotul III – 44 copii hipertensivi obezi (HTA, OB). Loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ în funcție de gen ($X^2=2,533$; $p>0,05$). Pentru unii indicatori biochimici, pentru care nu sunt stabilite normative certe la copii, s-a selectat și un lot martor constituit din 35 copii normotensivi normoponderali (NN), de vârstă similară. Comparând loturile de cercetare între ele am constatat că copiii, care au asociat la valorile majorate ale tensiunii arteriale și obezitatea, au avut o durată mai mare a HTA, față de copiii, care au asociat supraponderabilitatea ($7,4\pm 1,50$ vs $6,9\pm 1,32$ luni; $p_{2,3}>0,05$) sau normoponderabilitatea ($7,4\pm 1,50$ vs $7,2\pm 1,44$ luni; $p_{1,3}>0,05$). Însă, aceste diferențe înregistrate nu au avut veridicitate statistică.

3.2. Analiza factorilor de risc tradiționali

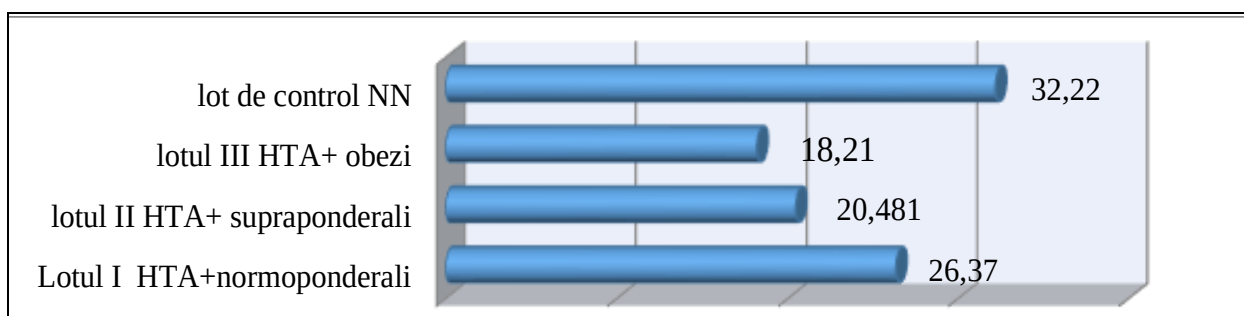
Majoritatea copiilor hipertensivi din cercetare, din categoria celor supraponderali, cât și a celor obezi au un mod de viață sedentar și un regim alimentar neechilibrat. Se consumă în aceste familii preponderent alimente bogate în grăsimi, glucide ușor asimilabile cu un indice glicemic înalt și se utilizează sarea în exces. Aceste date sunt în consonanță cu datele înregistrate la nivel mondial.

Dintre factorii de risc prenatali s-au remarcat, în cercetarea noastră, erorile de alimentație în perioada gravidității ($p < 0,01$), care s-au întâlnit mai frecvent la mamele copiilor, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (lotul III al cercetării).

Prin urmare, prevenirea dezvoltării HTA ar trebui să înceapă deja în timpul sarcinii. Cele mai importante elemente ale unei astfel de profilaxii ar trebui să fie dieta echilibrată, stilul de viață sănătos, evitarea fumatului și consumul de alcool.

3.3. Studiarea rolului hipovitaminozei D în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Un nivel seric scăzut, în raport cu lotul martor, al 25-OH vitaminei D s-a constatat în toate loturile de cercetare. Însă cele mai mici valori ale 25-OH vitaminei D, în raport cu loturi martor, au fost înregistrate la copiii, care au asociat la HTA obezitatea ($18,21 \pm 0,835$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$) sau supraponderabilitatea ($20,5 \pm 0,96$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$), precum și față de copiii care au fost hipertensivi, dar normoponderali ($26,37 \pm 1,06$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$). Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică. Însă copiii hipertensivi supraponderali nu s-au deosebit semnificativ față de copiii obezi după nivelul seric al 25-OH vitaminei D ($20,5 \pm 0,96$ vs $18,21 \pm 0,835$ ng/mL; $p > 0,05$) (Fig.1).



Notă

p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Fig. 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul 25-OH vitaminei D

Dintre corelațiile cu semnificație statistică ale 25-OH vit D urmărite menționăm o corelație pozitivă a acesteia cu adiponectina serică ($r = 0,29$; $p < 0,01$) și negativă cu colesterolul total ($r = -0,29$; $p < 0,01$), LDL-C ($r = -0,22$; $p < 0,01$), leptina serică ($r = -0,40$; $p < 0,01$), markerii proinflamatorii (TNF α : $r = -0,20$; $p < 0,05$ și respectiv PCR hs: $r = -0,38$; $p < 0,01$) și catecolaminele serice (noradrenalina $r = -0,26$; $p < 0,01$) și urinare (noradrenalina: $r = -0,16$; $p < 0,05$). Prezintă interes și corelația negativă a 25-OH vit D cu homocisteina serică ($r = -0,40$; $p < 0,01$) (fig. 2).

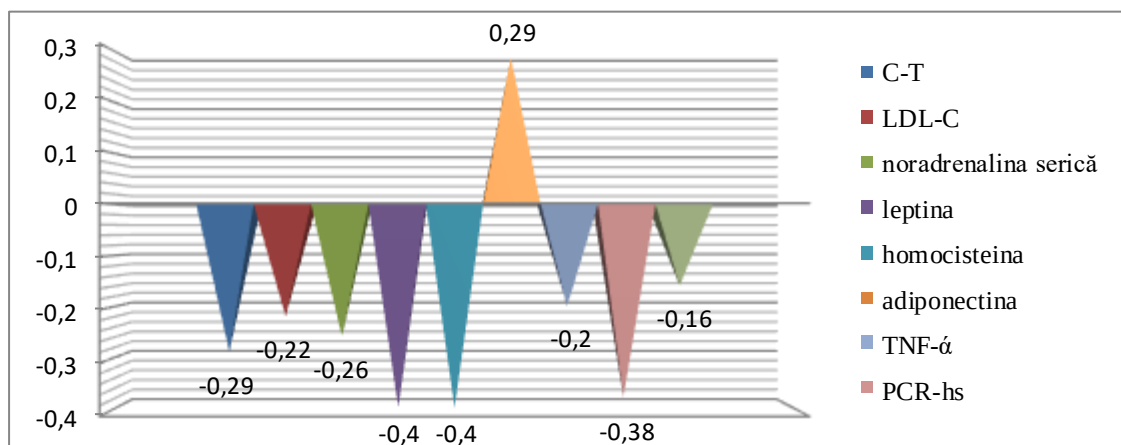
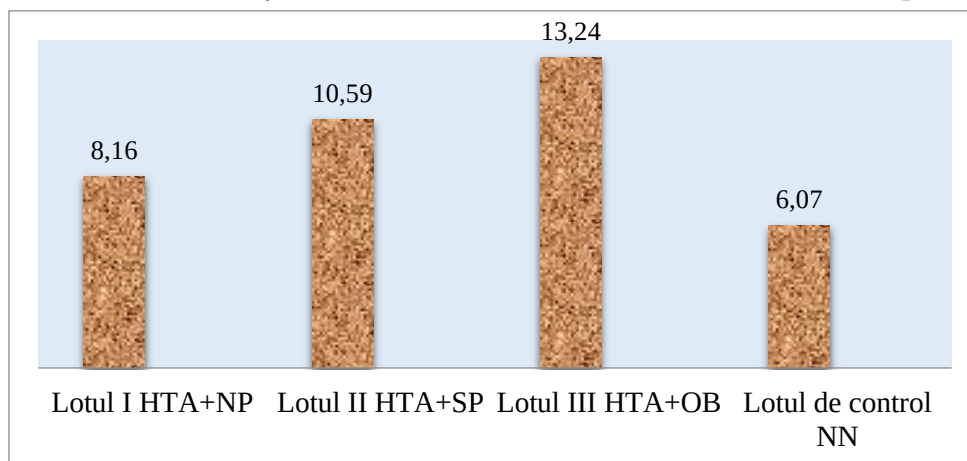


Fig. 2. Corelațiile cu semnificație statistică ale 25 OH vitaminei D

3.4. Estimarea rolului homocisteinei în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Valorile serice ale homocisteinei au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile de cercetare, ceea ce indică asupra faptului că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea, atât a hipertensiunii arteriale, cât și a obezității. Însă, cele mai înalte valori serice ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, s-au înregistrat la copiii, care au asociat 2 factori de risc - hipertensiunea arterială și obezitatea ($13,24 \pm 0,89$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$).



Notă:

p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,05

Fig. 3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al homocisteinei (mol/L)

Un nivel intermediar al homocisteinei s-a înregistrat la copiii hipertensivi supra-ponderali ($10,59 \pm 0,70$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$), iar cele mai mici valori ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, au fost înregistrate la copiii, care au avut un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali) ($8,16 \pm 0,54$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$) (fig. 3).

Nivelul homocisteinei serice s-a corelat pozitiv cu valorile LDL-C ($r = 0,29$; $p < 0,01$), insulina serică ($r = 0,18$; $p < 0,05$), noradrenalina serică ($r = 0,19$; $p < 0,05$), leptina serică ($r = 0,25$; $p < 0,01$) și valorile microalbuminuriei ($r = 0,21$; $p < 0,01$). Totodată, homocisteina serică s-a corelat negativ cu HDL-C ($r = -0,16$; $p < 0,01$), adiponectina serică ($r = -0,22$; $p < 0,01$) și 25 - OH vitamina D ($r = -0,40$; $p < 0,01$) (Fig.4.).

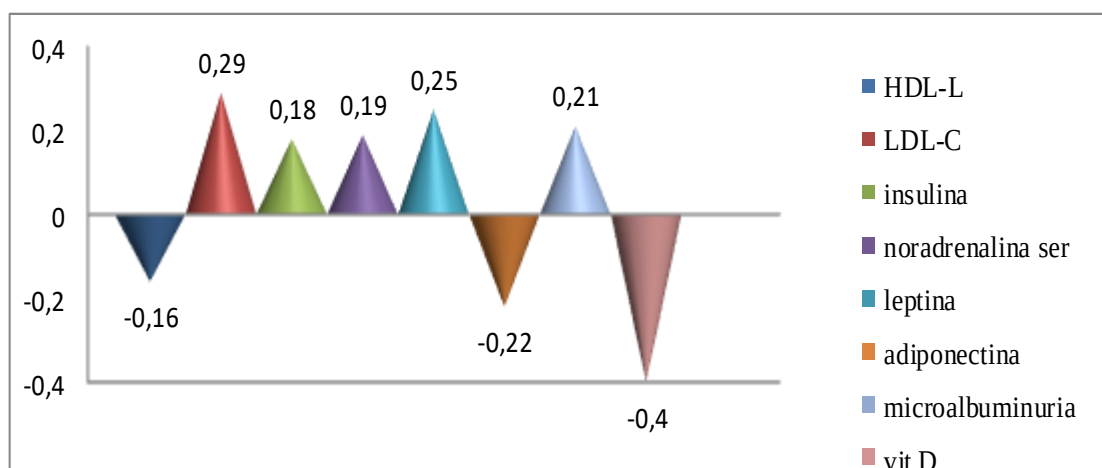


Fig. 4. Corelațiile cu semnificație statistică ale homocisteinei serice

4.PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOCHIMICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE LA COPII

4.1. Particularitățile clinice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Cele mai frecvente acuze prezentate de copiii hipertensivi la internare au fost: cefalee cu localizare occipitală - 77,4% copii, cefalee fronto-temporoparietală - 21,7% copii, vertigii - 90,4% copii, cardialgii - 47% copii, epistaxis - 23,5% copii, bufeuri de căldură s-au constatat la 10,4% copii, amețeli - 56,5% copii, grețuri - 59,1% copii. Diferite dereglări ale somnului, cum ar fi: copilul adoarme cu greu - au prezentat 31,3% copii, sau se trezește cu greu - 4,3% copii, somn superficial au avut 2,6% copii.

4.2. Aspecte ale spectrului lipidic

Deși valorile înregistrate nu au depășit normativele de referință admise la copiii, totuși parametrii de metabolism lipidic în loturile de cercetare au fost mai înalți față de lotul martor. Totodată, cele mai importante dislipidemii s-au înregistrat la copiii, care au fost atât hipertensivi, cât și supraponderali sau obezi, față de copiii hipertensivi normoponderali (tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii metabolismului lipidic

	Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44		Lotul de control Normotensivi Normoponderali N=35		X ²	p
	M	m	M	m	M	m	M	m		
CT	4,2	0,10	4,7	0,14	4,7	0,13	4,0	0,02	11,43	<0,001
HDL	1,5	0,06	1,6	0,11	1,5	0,09	1,9	0,10	5,388	<0,01
LDL	2,2	0,09	2,3	0,11	2,4	0,11	1,7	0,01	11,47	<0,001
TG	1,0	0,07	1,4	0,10	1,4	0,10	1,3	0,04	4,2	<0,01

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
CT	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	>0,05
HDL	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
LDL	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
TG	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	>0,01	>0,05

4.3. Dereglările metabolismului glucidic

Valorile glicemiei a jeun nu au depășit valoarea de referință, recomandată de IDF pentru copii ($\geq 5,6$ mmol/l; Zimmet P. et. al., anul 2007), însă cele mai înalte valori s-au constatat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială supraponderabilitatea ($5,39 \pm 0,91$ mmol/l).

Cât privește caracteristica comparativă a loturilor de cercetare, în funcție de nivelul insulinei serice, am obținut cele mai înalte valori ale acesteia la copiii, care au asociat 2 factori de risc: la copiii hipertensivi obezi ($19,9 \pm 1,81$ μ U/mL) și la copiii hipertensivi supraponderali ($18,5 \pm 2,02$ μ U/mL) (tab. 2).

Tabelul 2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul insulinei serice

	Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi Obezi N=44			Lotul de control Normotensivi Normoponderali N=35			X ²	p
Insulina serică (μ U/mL)	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
	35	10,5	0,40	36	18,5	2,02	44	19,9	1,81	35	10,8	0,05	11,94	<0,001

Notă:

p_{0,1} p_{0,2} p_{0,3} p_{1,2} p_{1,3} p_{2,3}
 <0,05 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05

Printre corelațiile insulinei serice s-au remarcat corelații pozitive ale acesteia cu colesterolul total ($r=+0,25$; $p<0,01$), trigliceridele serice ($r=+0,21$; $p<0,01$), leptina serică ($r=+0,21$; $p<0,01$), homocisteina ($r=+0,18$; $p<0,05$) și negativ cu adiponectina ($r=-0,21$; $p<0,01$) și 25 – OH vit D ($r=-0,26$; $p<0,01$) (Fig. 5).

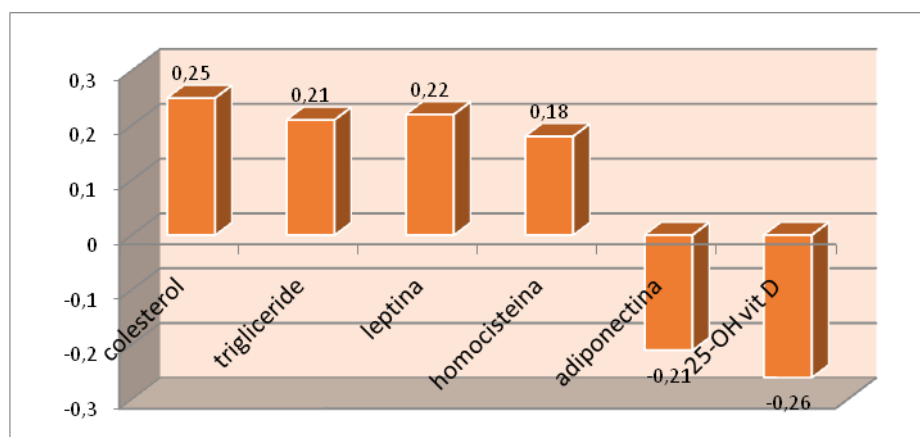


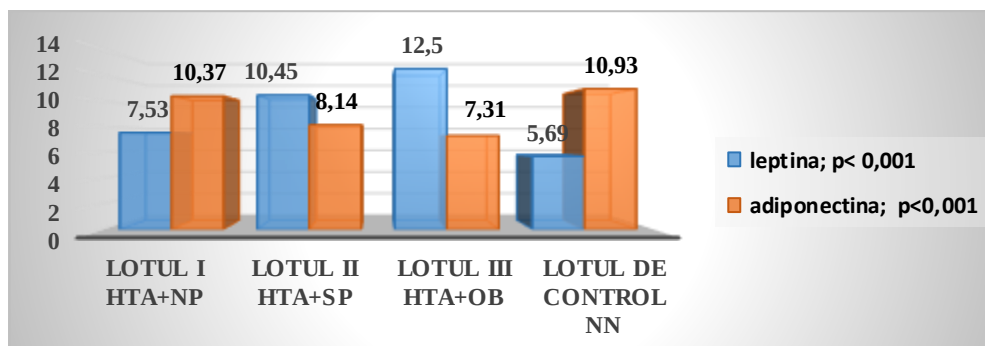
Fig. 5. Corelațiile cu semnificație statistică ale insulinei serice

4.4. Aprecierea nivelului seric al leptinei și adiponectinei

Cele mai înalte valori serice ale leptinei ($12,5 \pm 0,77$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p<0,001$) și diminuate ale adiponectinei ($7,3 \pm 0,45$ vs $10,9 \pm 0,35$ ng/ml; $p<0,001$), în raport cu lotul martor, au fost determinate la copiii hipertensivi obezi.

Niveluri serice mai elevate vizavi de lotul martor de leptină s-au obținut și la copiii hipertensivi supraponderali ($10,5 \pm 0,79$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p<0,001$), precum și

la copiii hipertensivi normoponderali ($7,5 \pm 1,05$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p > 0,05$), ceea ce indică asupra faptului că hiperleptinemia condiționează atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal (fig. 6).



Notă:

Leptina

$p_{0,1} > 0,05$ $p_{0,2} < 0,001$ $p_{0,3} < 0,001$ $p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} > 0,05$

Adiponectina

$p_{0,1} > 0,05$ $p_{0,2} < 0,001$ $p_{0,3} < 0,001$ $p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} > 0,05$

Fig. 6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al leptinei și adiponectinei

Priințe corelațiile cu semnificație statistică ale leptinei s-a remarcat o corelație negativă cu adiponectina serică ($r = -0,23$; $p < 0,01$) și 25-OH vit D ($r = -0,40$; $p < 0,01$), precum și una pozitivă cu colesterolul total ($r = +0,27$; $p < 0,01$), insulina ($r = +0,22$; $p < 0,01$), adrenalina serică ($r = +0,23$; $p < 0,01$), noradrenalina serică ($r = +0,28$; $p < 0,01$), homocisteina ($r = +0,25$; $p < 0,01$), PCR-hs ($r = +0,20$; $p < 0,05$), adrenalina ($r = +0,26$; $p < 0,01$) și noradrenalina urinară ($r = +0,21$; $p < 0,01$) (Fig.7).

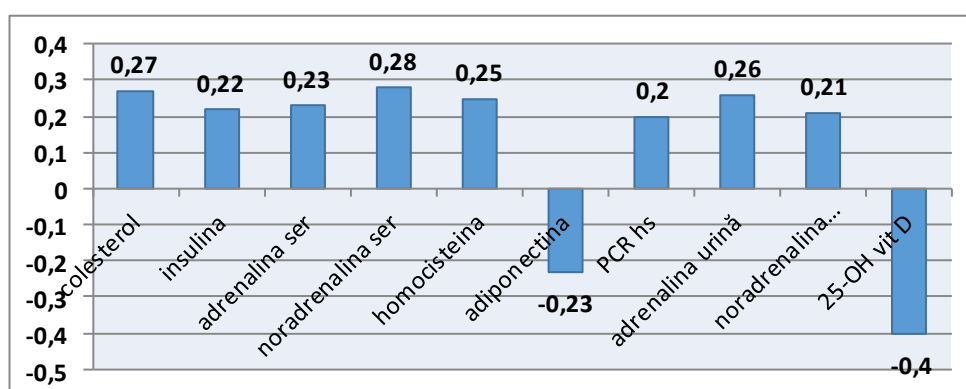


Fig. 7. Corelațiile cu semnificație statistică ale leptinei serice

Adiponectina s-a corelat pozitiv cu 25-OH vit D ($r = +0,29$; $p < 0,01$) și negativ cu colesterolul total ($r = -0,25$; $p < 0,01$), LDL-C ($r = -0,23$; $p < 0,01$), trigliceride ($r = -0,17$; $p < 0,05$), insulina serică ($r = -0,21$; $p < 0,01$), leptina serică ($r = -0,23$; $p < 0,01$), homocisteina ($r = -0,22$; $p < 0,01$), TNF α ($r = -0,16$; $p < 0,05$), PCR hs ($r = -0,23$; $p < 0,01$) (Fig. 8).

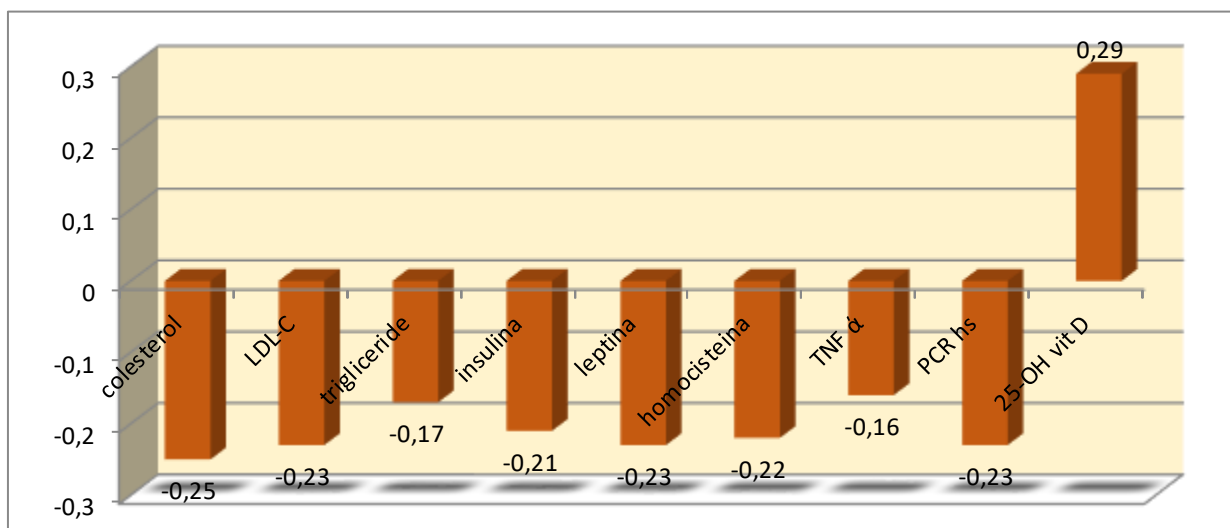


Fig. 8. Corelațiile cu semnificație statistică ale adiponectinei serice

4.5. Determinarea valorilor serice ale markerilor proinflamatorii

Valorile TNF α -s-au înregistrat înalte, în raport cu lotul martor, atât la copiii care au asociat 2 factori de risc – hipertensivi supraponderali ($7,2 \pm 0,97$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$), hipertensivi obezi ($6,6 \pm 0,89$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$), cât și la copiii ce au prezentat un singur factor de risc - hipertensivi normoponderali ($6,7 \pm 0,83$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$).

Valorile unui alt marker proinflamator - PCR hs au fost > 3 μ g/ml în toate loturile de cercetare, ceea ce plasează acești copii în grupul de risc înalt pentru complicații cardiovasculare (fig. 9).

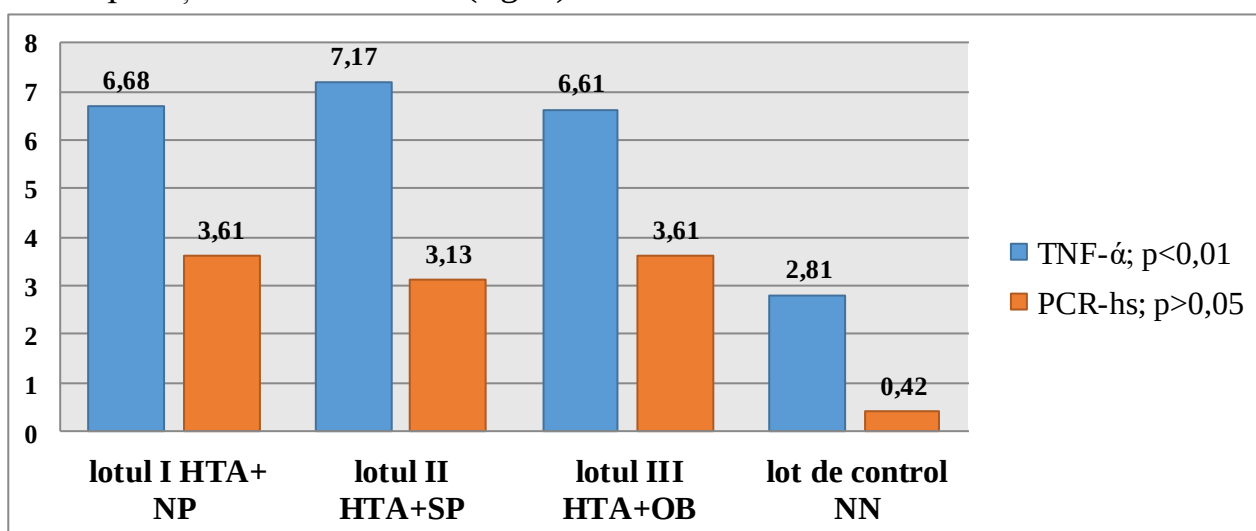


Fig.9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul markerilor proinflamatorii

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
TNF	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
PCR-hs	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

TNF α s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu PCR hs ($r=+0,23$; $p<0,01$) și grosimea intimei medii a carotidei ($r=+0,20$; $p<0,05$), în schimb a înregistrat o corelație negativă cu HDL-C ($r=-0,17$; $p<0,05$), adiponectina serică ($r=-0,16$; $p<0,05$) și 25 – OH vitamina D ($r=-0,20$; $p<0,05$). PCR - hs s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu TNF α ($r=+0,23$; $p<0,01$), adrenalina urinară ($r=+0,20$; $p<0,05$), noradrenalina urinară ($r=+0,19$; $p<0,05$), leptina serică ($r=+0,20$; $p<0,05$) și negativ cu adiponectina serică ($r=-0,23$; $p<0,01$) și 25 - OH vit D ($r=-0,38$; $p<0,01$) (Fig.10).

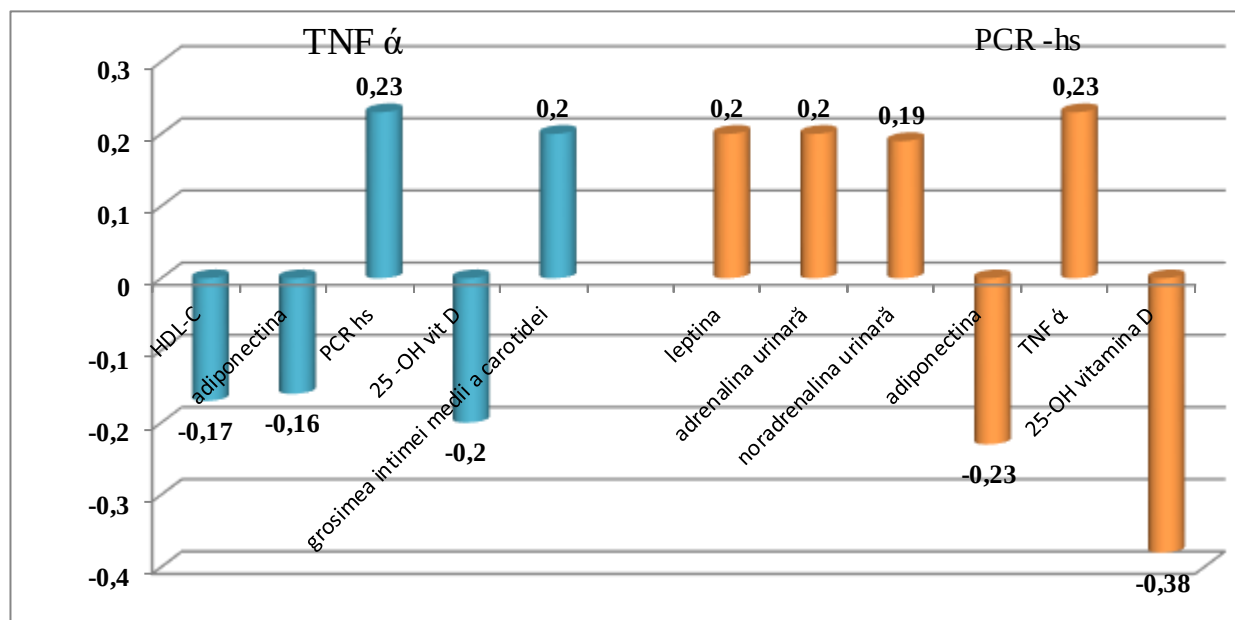


Fig. 10. Corelațiile cu semnificație statistică ale TNF α și PCR hs

4.6. Estimarea implicării sistemului nervos simpatic în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Copiii hipertensivi supraponderali ($2,8\pm0,19$ vs $2,43\pm0,01$ nmol/l; $p<0,001$) și copiii hipertensivi obezi ($2,6\pm0,17$ vs $2,43\pm0,01$ nmol/l; $p<0,01$) s-au remarcat prin valori mai înalte ale adrenalinei serice, față de lotul martor. Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică. Totodată, la compararea loturilor de cercetare între ele am constatat că copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială supraponderabilitatea ($2,8\pm0,19$ vs $2,3\pm0,10$ nmol/l; $p>0,05$) sau obezitatea ($2,6\pm0,17$ vs $2,3\pm0,10$ nmol/l; $p>0,05$) au avut valorile adrenalinei serice mai înalte, față de copiii hipertensivi dar normoponderali. Aceste diferențe, însă, nu au avut și semnificație statistică. Cât privește noradrenalina serică cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, s-au constatat la copiii hipertensivi supraponderali ($9,6\pm0,98$ vs $5,8\pm0,11$ nmol/l) și copiii hipertensivi obezi ($9,10\pm1,24$ vs $5,8\pm0,11$ nmol/l), față de copiii hipertensivi normoponderali ($6,7\pm0,36$ vs $5,8\pm0,11$ nmol/l) (tab. 3).

Printre corelațiile cu semnificație statistică obținute menționăm o corelație pozitivă cu valorile leptinei serice ($r=+0,23$; $p<0,01$), adrenalinei urinare ($r=+0,38$; $p<0,01$), noradrenalinei serice ($r=0,69$; $p<0,01$) și urinare ($r=0,32$; $p<0,01$) (Fig.11).

Tabelul 3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul catecolaminelor serice (nmol/l)

	Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44		Lotul de control Normotensivi Normoponderali N=35		X ²	p
	M	m	M	m	M	m	M	m		
Adrenalina ser	2,3	0,10	2,8	0,19	2,6	0,17	2,4	0,01	1,55	>0,05
Noradrenalina ser	6,7	0,36	9,6	0,98	9,1	1,24	5,8	0,11	4,18	<0,01

Notă:

	p _{0,1}	p _{0,2}	p _{0,3}	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
Adrenalina ser	>0,05	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
Noradrenalina ser	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05

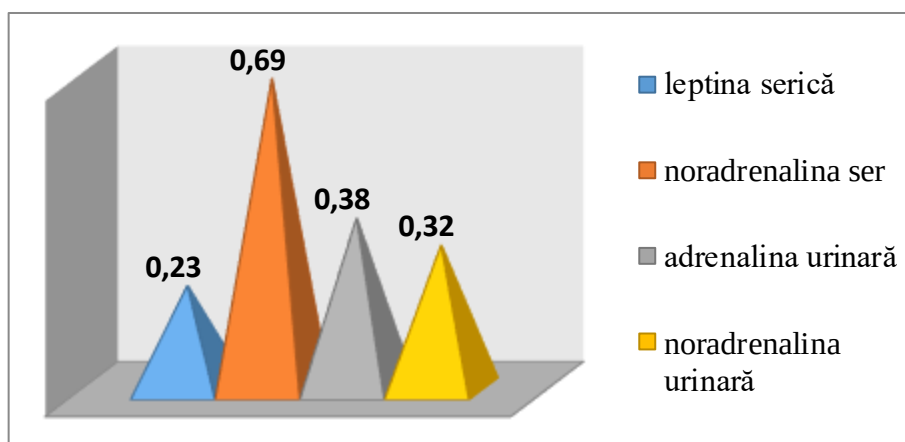


Fig. 11. Corelațiile cu semnificație statistică ale adrenalinei serice

Noradrenalina serică s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu leptina serică ($r=0,28$; $p<0,01$), homocisteina serică ($r=0,19$; $p<0,05$), colesterolul total ($r=0,19$; $p<0,05$), LDL-C ($r=0,16$; $p<0,05$), adrenalina serică ($r=0,69$; $p<0,01$), adrenalina urinară ($r=0,42$; $p<0,01$) și noradrenalina urinară ($r=0,29$; $p<0,01$). Totodată, noradrenalina serică a înregistrat o corelație negativă, semnificativă statistic cu HDL-C ($r=-0,17$; $p<0,05$) și 25 OH Vitamina D ($r=-0,26$; $p<0,05$) (Fig.12.).

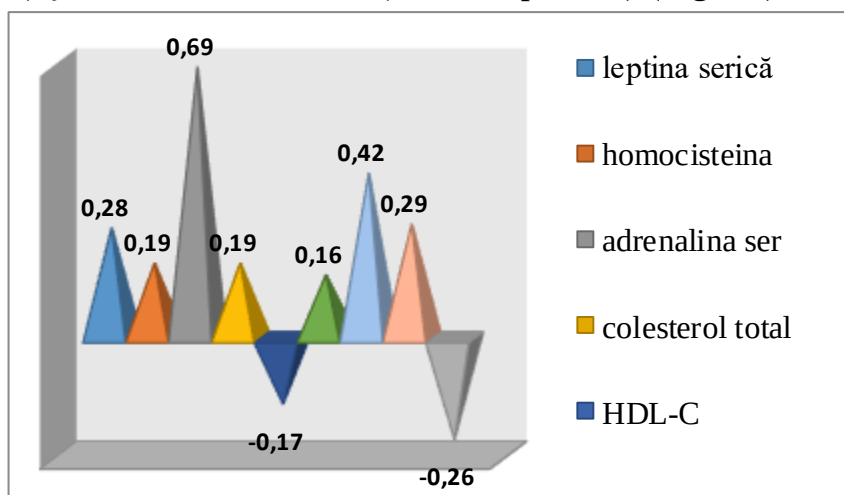


Fig.12. Corelațiile cu semnificație statistică ale noradrenalinei serice

Valorile urinare ale adrenalinei s-au înregistrat majorate în toate loturile de cercetare în raport cu lotul martor: copiii hipertensivi normoponderali ($47,8 \pm 7,53$ vs $32,7 \pm 0,67$ nmol/l; $p > 0,05$), copiii hipertensivi supraponderali ($60,3 \pm 8,16$ vs $32,7 \pm 0,67$ nmol/l; $p < 0,001$) și copiii hipertensivi obezi ($51,7 \pm 6,75$ vs $32,7 \pm 0,67$ nmol/l; $p < 0,01$). Însă cele mai înalte valori urinare ale adrenalinei, deși nesemnificativ statistic, s-au înregistrat la copiii care au fost atât hipertensivi, cât și supraponderali sau obezi, față de copiii hipertensivi normoponderali ($60,3 \pm 8,16$ și $51,7 \pm 6,75$ vs $47,8 \pm 7,53$). Aceiași tendință s-a obținut și pentru valorile noradrenalinei urinare. Copiii hipertensivi supraponderali sau obezi au avut valori mai înalte ale noradrenalinei urinare, atât în raport cu lotul martor, cât și în raport cu lotul copiilor hipertensivi, dar normoponderali. Aceste date sunt prezentate în tabelul nr.4.

Tabelul 4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul catecolaminelor urinare (nmol/)

	Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi Obezi N=44			Lotul de control Normotensivi Normoponderali N=35			X ²	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Adrenalina	35	47,8	7,53	36	60,3	8,16	44	51,7	6,75	35	32,7	0,67	2,877	>0,05
Noradrenalina	35	152,6	21,18	36	171,3	20,66	44	165,3	18,73	35	124,9	0,48	1,292	>0,05

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
Adrenalina în urină	>0,05	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
Noradrenalina urină	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Valorile adrenalinei urinare s-au corelat pozitiv cu adrenalina serică ($r=0,38$; $p < 0,01$), noradrenalina serică ($r=0,42$; $p < 0,01$), leptina serică ($r=0,26$; $p < 0,01$), PCR-hs ($r=0,20$; $p < 0,05$), noradrenalina urinară ($r=0,86$; $p < 0,01$) și negativ cu valorile 25-OH vit D ($r=-0,21$; $p < 0,05$) (fig.13).

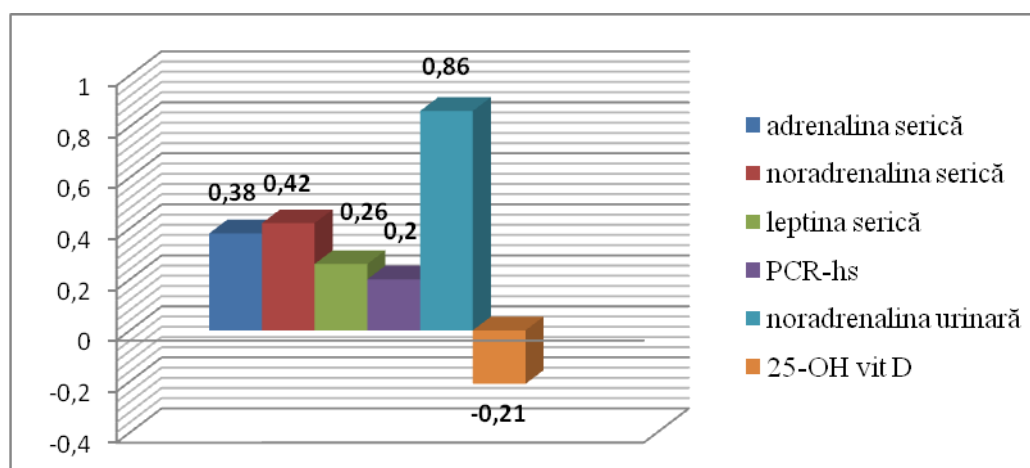


Fig. 13. Corelațiile cu semnificație statistică ale adrenalinei urinare

Nivelul noradrenalinei urinare s-a corelat pozitiv cu valorile leptinei serice ($r=0,21$; $p < 0,01$), PCR hs ($r=0,19$; $p < 0,05$), adrenalina serică ($r=0,32$; $p < 0,01$),

noradrenalina serică ($r=0,29$; $p<0,01$), adrenalina urinară ($r=0,86$; $p<0,01$) și negativ cu 25 OH Vitamina D ($r=-0,16$; $p<0,05$) (fig. 14).

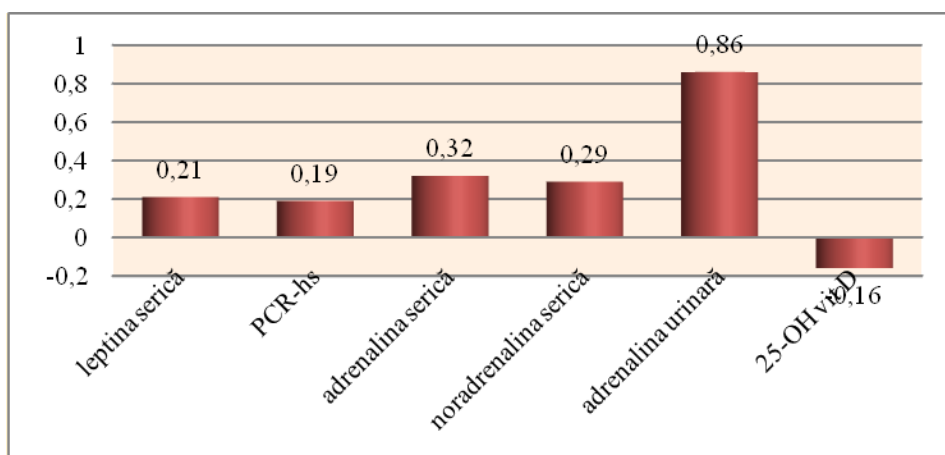


Fig. 14. Corelațiile cu semnificație statistică ale noradrenalinei urinare

5. PARTICULARITĂȚILE HEMODINAMICE ȘI DE AFECTARE SUBCLINICĂ DE ORGAN ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ LA COPII

5.1. Particularitățile hemodinamice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Frecvența medie a contracțiilor cardiace (FCC) a fost de $71,23 \pm 1,916$ bătăi pe minut la copiii hipertensivi normoponderali, de $76,39 \pm 2,384$ bătăi pe minut - la copiii hipertensivi supraponderali, de $76,52 \pm 2,431$ bătăi pe minut - la copiii hipertensivi obezi ($p>0,05$). De asemenea, nu s-au obținut diferențe cu semnificație statistică ($p>0,05$) nici cu referire la ceilalți parametrii electrocardiografici cum ar fi: intervalele PQ, QT, R-R și durata complexului QRS (tab.6.)

Tabelul 6. Caracteristica comparativă a datelor de ECG, în funcție de loturile cercetate

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			X ²	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
PQ	35	0,14	0,007	36	0,13	0,006	44	0,14	0,006	1,291	>0,05
QT	35	0,34	0,017	36	0,34	0,008	44	0,34	0,014	0,02	>0,05
RR	35	0,70	0,028	36	0,67	0,033	44	0,71	0,023	0,564	>0,05
QRS	35	0,078	0,003	36	0,08	0,003	44	0,07	0,003	1,308	>0,05
FCC	35	71,23	1,916	36	76,39	2,384	44	76,52	2,431	1,646	>0,05

Notă:

	p1,2	p1,3
PQ	>0,05	>0,05
QT	>0,05	>0,05
RR	>0,05	>0,05
QRS	>0,05	>0,05
FCC	>0,05	>0,05

Dereglarea proceselor de repolarizare s-a constatat la 17 (48,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi supraponderali și la 20 (45,5%) din copiii hipertensivi obezi ($p>0,05$). Semne de hiperfuncție a ventriculului stâng la ECG s-au vizualizat la 11 (31,45%) din copiii hipertensivi normoponderali, la 9 (25%) din copiii hipertensivi supraponderali și la 20 (54,5%) din copiii hipertensivi obezi ($p>0,05$), iar semne de hiperfuncție a ventriculului drept s-au constatat la un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal și la 5 (11,4%) din copiii hipertensivi obezi ($p>0,05$). Semne de hipertrofie ventriculară stângă electrocardiografică s-au remarcat la 5 (14,3%) copii hipertensivi normoponderali și la un copil (2,3%) hipertensiv obez ($p<0,05$), iar semne de hipertrofie ventriculară dreaptă au avut 2 (5,7%) din copiii hipertensivi normoponderali și un copil (2,8%) hipertensiv supraponderal ($p>0,05$).

Dintre tulburările de ritm – tahicardia sinuzală s-a întâlnit la 3 (8,6%) copii hipertensivi normoponderali, 5 (13,9%) copii hipertensivi supraponderali și la 7 (15,9%) copii hipertensivi obezi ($p>0,05$), iar bradicardie sinuzală au avut 5 (14,3%) din copiii hipertensivi normoponderali, 5 (13,9%) din copiii hipertensivi supraponderali și 3 (6,8%) din copiii hipertensivi obezi ($p>0,05$). Alte tulburări de ritm s-au conductibilitate nu s-au înregistrat. Cele mai reprezentative modificări electrocardiografice sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de modificările electrocardiografice

		Total 115 copii hipertensivi						x ²	p
		Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
Dereglări de repolarizare	nu	18	51,4	23	63,9	24	54,5	1,234	>0,05
	da	17	48,6	13	36,1	20	45,5		
Hiperfuncția VS	nu	24	68,6	27	75	24	54,5	3,901	>0,05
	da	11	31,4	9	25	20	45,5		
Hiperfuncția VD	nu	34	97,1	36	100	39	88,6	5,737	>0,05
	da	1	2,9			5	11,4		
Hipertrofia VS	nu	30	85,7	36	100	43	97,7	8,573	<0,05
	da	5	14,3			1	2,3		
Hipertrofia VD	nu	33	94,3	35	97,2	44	100	2,511	>0,05
	da	2	5,7	1	2,8				
Tahicardie sinuzală	nu	32	91,4	31	86,1	37	84,1	0,958	>0,05
	da	3	8,6	5	13,9	7	15,9		
Bradicardie sinuzală	nu	30	85,7	31	86,1	41	93,2	1,433	>0,05
	da	5	14,3	5	13,9	3	6,8		

Cât privește parametrii ecocardiografici, diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate ($p<0,01$) s-au constatat numai pentru dimensiunile atriului stâng (AS): cele mai înalte valori s-au remarcat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($34,15\pm0,715$) sau supraponderalitatea ($33,22\pm0,658$) vs copii normoponderali ($30,60\pm0,761$) și copiii lotului martor ($32,62\pm0,499$).

Diametrul telediastolic (DTD), în raport cu lotul martor a fost, de asemenea, semnificativ statistic mai mare la copiii, care au avut atât hipertensiune arterială, cât și obezitate ($48,32 \pm 0,784$ vs $45,83 \pm 0,775$; $p < 0,05$) s-au supraponderabilitate ($48,44 \pm 0,699$ vs $45,83 \pm 0,775$; $p < 0,05$). Tendințe similare s-au constatat și cu referire la diametrul telesistolic (DTS) – valori mai înalte, în raport cu lotul martor, s-a constatat la copiii hipertensivi obezi ($30,30 \pm 0,669$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$) și cei hipertensivi supraponderali ($29,75 \pm 0,597$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$), precum și la copiii hipertensivi normoponderali ($30,83 \pm 1,083$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$), ceea ce indică asupra faptului că atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal pot crește acești parametri. Dimensiunile septului interventricular (SIV) și dimensiunile peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) au fost fără diferențe semnificative între loturi și în raport cu lotul martor. Deși, nesemnificativ statistic în funcție de loturile de cercetare, atât copiii hipertensivi normoponderali, cât și cei hipertensivi supraponderali sau obezi, au avut valori ale fracției de ejeție (FE) și fracției sistolice (FS) a ventriculului stâng mai mici semnificativ statistic față de lotul martor. Aceste date sunt stipulate în tabelul cu nr.8.

Tabelul 8. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii ecocardiografici

	Lotul de control Normotensivi, Normoponderali N=35			Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			X ²	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
DTD	35	45,83	0,775	35	47,371	0,625	36	48,44	0,699	44	48,32	0,784	0,621	>0,05
DTS	35	26,51	0,493	35	30,83	1,083	36	29,75	0,597	44	30,30	0,669	0,43	<0,001
SIV	35	9,26	0,21	35	9,429	0,198	36	9,444	0,244	44	9,602	0,191	0,22	>0,05
PPVS	35	9,31	0,212	35	9,429	0,202	36	9,639	0,246	44	9,702	0,243	0,366	>0,05
AS	35	32,62	0,499	35	30,60	0,761	36	33,22	0,658	44	34,15	0,715	6,526	<0,01
VD	35	17,0	0,514	35	19,314	0,713	36	19,389	0,711	44	19,084	0,528	0,065	<0,05
AD	35	31,03	0,459	35	33,771	0,552	36	32,871	0,733	44	33,434	0,662	0,443	<0,05
FE	35	73,54	0,864	35	68,71	1,107	36	69,42	0,965	44	70,27	0,812	0,693	<0,01
FS	35	44,17	0,477	35	39,029	0,886	36	39,861	0,694	44	40,773	0,836	1,168	<0,001

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
DTD	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
DTS	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
SIV	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PPVS	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
AS	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05
VD	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
AD	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
FE	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
FS	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

Copiii din loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ statistic în funcție de parametrii obținuți la MAATA (tab.9.).

Tabelul 9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii obținuți la Monitorizarea Automată Ambulatorie a Tensiunii Arteriale

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			X ²	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Media TAS/24 ore	35	139,06	1,58	36	136,56	1,935	44	134,46	1,542	1,898	>0,05
Media TAS/zi	35	138,51	1,67	36	138,08	2,035	44	137,05	1,579	0,193	>0,05
Media TAS/noapte	35	124,51	1,56	36	123,53	1,768	44	123,27	1,957	0,128	>0,05
Media TAD/24 ore	35	88,20	2,13	36	85,92	1,482	44	83,18	1,452	2,29	>0,05
Media TAD/zi	35	87,09	1,63	36	87,03	1,267	44	86,09	1,384	0,161	>0,05
Media TAD/noapte	35	76,31	1,68	36	72,42	1,402	44	71,82	1,567	2,365	>0,05
TAS maximă	35	166,03	1,88	36	165,64	3,88	44	167,30	2,598	0,095	>0,05
TAD maximă	35	106,83	1,98	36	112,31	3,779	44	117,18	3,389	2,64	>0,05

Notă:	p1,2	p1,3	p2,3
Media TAS/24 ore	>0,05	<0,05	>0,05
Media TAS/zi	>0,05	>0,05	>0,05
Media TAS/noapte	>0,05	>0,05	>0,05
Media TAD/24 ore	>0,05	>0,05	>0,05
Media TAD/zi	>0,05	>0,05	>0,05
Media TAD/noapte	>0,05	>0,05	>0,05
TAS maximă	>0,05	>0,05	>0,05
TAD maximă	>0,05	<0,05	>0,05

La analiza variațiilor circadiene ale tensiunii arteriale am constatat că gradul de micșorare atât a TAS, cât și al TAD în perioada de noapte (GMTASN %, GMTADN %) s-a încadrat în profil diurn normal (optim) - „dipper” (Tab.10.).

Tabelul 10. Caracteristica comparative a loturilor de cercetare în funcție de variațiile circadiene ale tensiunii arteriale

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			X ²	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
GMTASN (%)	35	9,92	1	36	10,43	0,717	44	10,08	0,894	0,082	>0,05
GMTADN(%)	35	12,27	1,183	36	16,76	1,14	44	16,46	1,36	3,763	<0,05

Nota:	p1,2	p1,3	p2,3
GMTASN	>0,05	>0,05	>0,05
GMTADN	<0,01	<0,05	>0,05

5.2. Afectarea subclinică de organ la copiii hipertensivi, rolul microalbuminuriei

Hipertrofia de ventricul stâng rămâne până în prezent cea mai bine documentată formă de afectare a organelor țintă, cauzată de HTA la copii. Deoarece atât obezitate cât și hipertensiunea arterială pot crește dimensiunile ventriculului stâng. La aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) – nu s-au constatat diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate. Diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării ($p < 0,01$): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte ale IMMVS, față de copii hipertensivi normoponderali ($10,08 \pm 0,894$ vs $9,92 \pm 1,00$; $p < 0,01$) (tab. 11).

Tabelul 11. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de IMMVS

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			X ²	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Indicele IMMVS	35	9,92	1,00	36	10,43	0,717	44	10,08	0,894	0,082	>0,05

Notă: IMMVS-indicele masei miocardului ventriculului stâng

p_{1,2} p_{1,3} p_{2,3}
 >0,05 <0,01 >0,05

La analiza grosimii relative a peretelui posterior al VS am constatat valori ale acestuia de aspect normal (GRPP VS $\leq 0,44$) în toate loturile de cercetare ($p > 0,05$) (tab.12).

Tabelul 12. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de grosimea relative a peretelui posterior al ventriculului stâng

	Lotul de control Normotensivi, Normoponderali N=35			Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			X ²	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Grosimea relativă a PPVS	35	0,41	0,007	35	0,40	0,008	36	0,40	0,01	44	0,41	0,011	0,105	>0,05

Notă: PPVS-peretele posterior al ventriculului stâng

p_{0,1} p_{0,3} p_{1,2} p_{1,3} p_{2,3}
 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05

Grosimea relativă a PPVS a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide ($r=0,45$; $p < 0,01$) și media TAS/zi ($r=0,19$; $p < 0,05$).

Primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ($0,39 \pm 0,27$) și hipertensivi supraponderali ($0,10 \pm 0,027$) vs copiii hipertensivi normoponderali ($0,06 \pm 0,011$), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică ($p > 0,05$) (tab. 13)

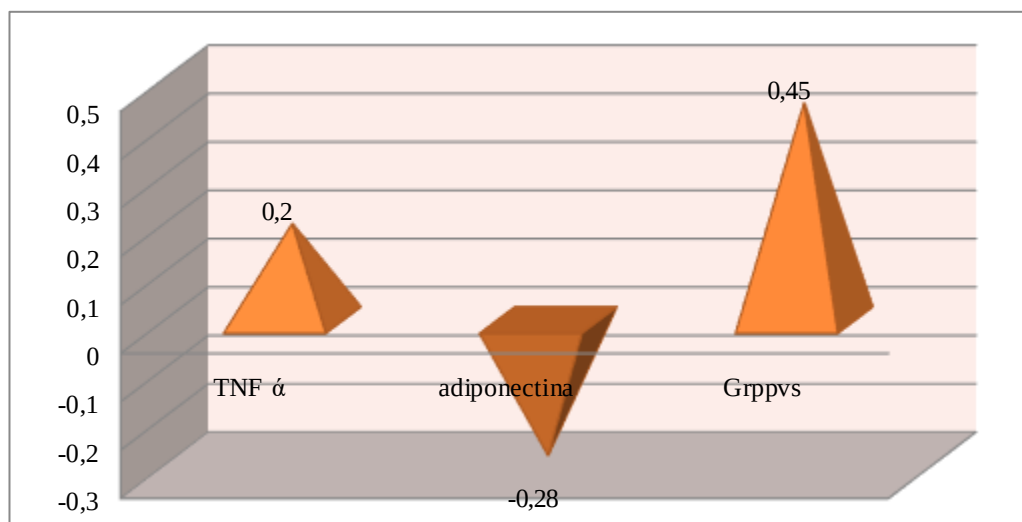
Tabelul 13. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de modificările morfologice ale peretelui arterial

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			X ²	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide	33	0,06	0,011	28	0,10	0,027	42	0,39	0,27	0,948	>0,05

Notă:

p_{1,2} p_{1,3} p_{2,3}
 >0,05 >0,05 >0,05

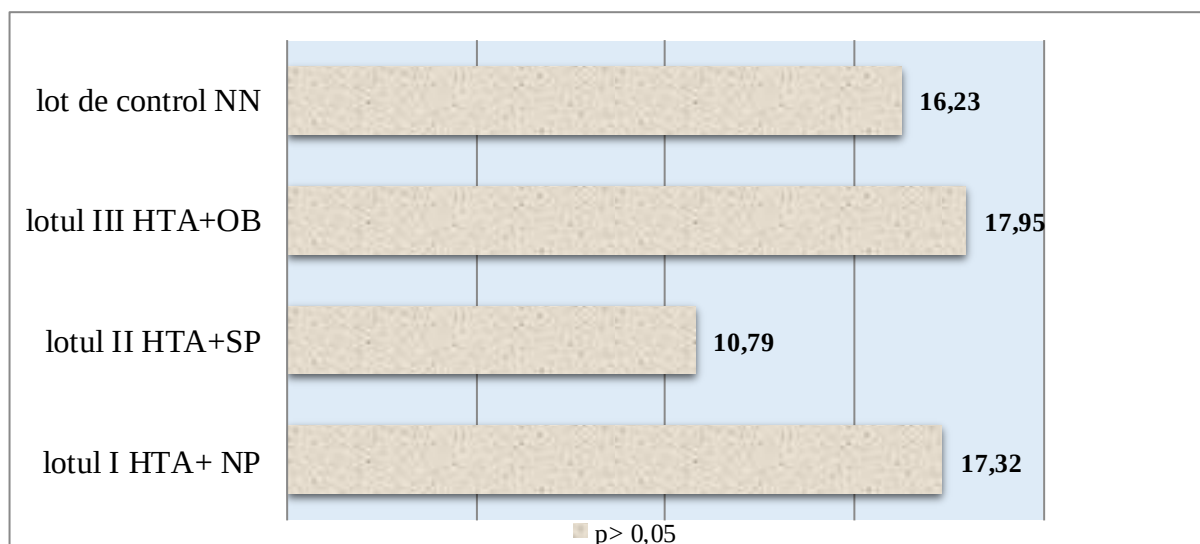
Valorile grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu TNF α ($r = +0,20$, $p < 0,05$), grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng ($r = +0,45$, $p < 0,01$) și negativ cu adiponectina serică ($r = -0,28$, $p < 0,01$) (Fig.16.).



Notă: Grppvs-grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng

Figura 16. Corelațiile cu semnificație statistică ale complexului intimă-medie a arterei carotide

Valorile microalbuminuriei s-au obținut fără semnificație statistică, în funcție de loturile cercetate ($p > 0,05$). În pofida acestui fapt cele mai înalte valori, în raport cu lotul martor, s-au constatat la copiii hipertensivi obezi ($17,95 \pm 2,72$ vs $16,23 \pm 2,17$ mg/l) și copiii hipertensivi normoponderali ($17,32 \pm 2,057$ vs $16,23 \pm 2,167$ mg/l) (fig. 17.). Microalbuminuria s-a corelat pozitiv cu homocisteina serică ($r = 0,21$; $p < 0,01$).



Notă:

$p_{0,1} > 0,05$ $p_{0,2} < 0,05$ $p_{0,3} > 0,05$ $p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$

Fig. 17. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul microalbuminuriei (mg/l)

5.3. Analiza de regresie logistică

Prin analiza de regresie am constatat că cei mai importanți factori, în ordine descrescătoare, care au influențat valorile tensionale sunt: colesterolul total, noradrenalina serică, adiponectina serică, microalbuminuria, LDL-C și trigliceride serice (tab. 14).

Tabelul 14. Factorii care au influențat valorile tensionale, apreciați prin analiza de regresie

Variabilele	R ²	F	p
Colesterolul total	0,0616	7.4176	0.0075
Noradrenalina serică	0,0433	5.4200	0.0217
Adiponectina	0.0164	2.0697	0.1531
Microalbuminuria	0.0091	1.1559	0.2847
LDL-C	0.0058	0.7311	0.3944
Trigliceride	0.0054	0.6830	0.4104

Obezitate a fost influențată de următorii factori, în ordine descrescătoare, rezultate obținute prin metode de regresie: trigliceridele serice, insulina serică, leptina serică, 25 OH vit D, homocisteina serică, PCT hs, colesterolul total, microalbuminuria, adrenalina serică și adiponectina serică (tab.15).

Tabelul 15. Factorii care au influențat IMC, apreciați prin analiza de regresie

Variabilele	R²	F	p
Trigliceride serice	0.0972	12.1645	0.0007
Insulina serică	0.0633	8.4453	0.0044
Leptina serică	0.0427	5.9437	0.0164
25 OH vit D	0.0090	1.2632	0.2635
Homocisteina serică	0.0403	5.8816	0.0169
PCR hs	0.0056	0.8214	0.3668
Colesterolul total	0.0050	0.7318	0.3942
Microalbuminuria	0.0112	1.6432	0.2027
Adrenalina serică	0.0127	1.8690	0.1745
Adiponectina serică	0.0034	0.4971	0.4823

Cât privește complexul intimei medii a arterei carotide, prin intermediul regresiei, am constatat că acesta a fost influențat în ordine descrescătoare de următorii factori: adrenalina serică, microalbuminuria, insulina serică, noradrenalina serică, colesterolul total, homocisteina serică, 25 OH vit D, trigliceride serice, LDL – C, PCR hs, TNF α și adiponectina serică (tab. 16)

Tabelul 16. Factorii care au influențat complexul intimei medii a arterei carotide, apreciați prin analiza de regresie

Variabilele	R²	F	p
Adrenalina serică	0.3441	52.9811	0.0001
Microalbuminuria	0.1017	18.3488	0.0001
Insulina serică	0.0496	9.7221	0.0024
Noradrenalina serică	0.0326	6.7708	0.0107
Colesterolul total	0.0107	2.2451	0.1373
Homocisteina serică	0.0126	2.6981	0.1037
25 OH vit D	0.0090	1.9421	0.1667
Trigliceride serice	0.0071	1.5477	0.2166
LDL-C	0.0055	1.1942	0.2773
PCR hs	0.0061	1.3335	0.2512
TNF α	0.0024	0.5225	0.4716
Adiponectina serică	0.0023	0.5030	0.4800

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Copii supraponderali și obezi au excelat în studiul dat printr-un stil de viață sedentar și regim alimentar bazat preponderent pe alimente bogate în grăsimi, glucide ușor asimilabile cu un indice glicemic înalt, precum și consum excesiv de sare. Dintre factorii de risc prenatali evidențiați se anunță ponderea marcată a alimentației neechilibrate pe perioada gestației la mamele copiilor cu hipertensiune arterială și obezitate.
2. Asocierea hipertensiunii arteriale cu supraponderabilitate și în special cu obezitate se impune prin reducerea semnificativă a nivelului circulant al 25-OH vitaminei D comparativ cu valoarea martor: $18,21 \pm 0,835$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$ și, respectiv, $20,5 \pm 0,96$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$. Acest fapt în contiguitate cu corelarea negativă a 25-OH vitaminei D cu indicii profilului lipidic, markerii proinflamatori și catecolaminele serice și urinare indică asupra rolului patogen al hipovitaminazei D în evoluția HTA la copii cu greutatea corporală ridicată și poate fi o țintă de diagnostic, pronostic și tratament.
3. Hiperhomocisteinemia, manifestată prin creșterea dublă a concentrației serice a markerului față de valoarea martor ($13,24 \pm 0,888$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$) este identificată la copiii, care au asociat 2 factori de risc - hipertensiunea arterială și obezitatea, fapt ce justifică semnificația diagnostică și rolul patogen al acestei perturbări metabolice. Parametrii metabolismului lipidic nu au deviat semnificativ de valoarea martor pentru vârstă, deși, copiii care au asociat HTA cu supraponderabilitate sau obezitate au avut un profil aterogen mai accentuat, față de copiii care au prezentat un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali).
4. Evoluția hipertensiunii arteriale la copii este asociată de augmentarea inflamației cronice, fapt justificat de creșterea semnificativă și notabilă față de markerul martor a nivelului circulant al TNF- α atât la copii normoponderali ($6,7 \pm 0,83$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$), cât și supraponderali ($7,2 \pm 0,97$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$) și obezi ($6,6 \pm 0,89$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$). În toate loturile de cercetare conținutul seric al PCR hs a depășit de 3 pg/ml, ceea ce plasează acești copii în grupul de risc cardiovascular înalt.
5. Susținerea inflamației la copiii obezi este realizată prin adipokine, nivelul seric al cărora se impune prin creșterea nivelului seric al leptinei ($12,5 \pm 0,77$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$) ce posedă acțiune proinflamatoare și diminuării adiponectinei ($7,3 \pm 0,45$ vs $10,9 \pm 0,35$ ng/ml; $p < 0,001$), markerului antinflamator comparativ cu lotul martor. Hiperleptinemia și hipoadiponectinemie se corelează cu colesterolul total, trigliceridele serice, TNF- α , PCRhs, precum și catecolaminele serice și urinare, fapt ce indică asupra mecanismului disfuncției endoteliale în evoluția HTA la copii cu greutatea corporală crescută.
6. Valorile mai ridicate ale insulinei serice la copiii, care au asociat la HTA, atât obezitatea ($19,9 \pm 1,81$ μ U/mL), cât și supraponderalitatea ($18,5 \pm 2,02$ μ U/mL), cât și corelațiile pozitive ale acestora cu colesterolul total ($r = +0,25$; $p < 0,01$), trigliceridele serice ($r = +0,21$; $p < 0,01$), leptina serică ($r = +0,21$; $p < 0,01$), homocisteina ($r = +0,18$; $p < 0,05$)

și negative cu adiponectina ($r=-0,21$; $p<0,01$) și 25 – OH vit D ($r=-0,26$; $p<0,01$), denotă faptul că insulinrezistența este un mecanism patogenetic al HTA la copiii cu exces ponderal prin efectul său iminent proinflamator.

7. Valorile majorate ale catecolaminelor serice și urinare la copiii hipertensivi supraponderali sau obezi, precum și corelația acestora cu markerii proinflamatorii, adipokine și insulina serică, indică asupra implicării sistemului nervos simpatic în patogenia hipertensiunii arteriale la copiii cu exces ponderal. Acțiunea detrimentală a supraactivării simpatico-adrenergică asupra controlului tonusului vascular bazal este potențată de stilul sedentar de viață.
8. Deși la analiza grosimii relative a peretelui posterior al VS s-au constatat valori de aspect normal ($GRPP\ VS \leq 0,44$) în toate loturile de cercetare, acesta a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu media TAS/zi ($r=0,19$; $p<0,05$) și complexului intimă-medie a arterei carotide ($r=0,45$; $p<0,01$). Cât privește IMMVS diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării ($p<0,01$): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte, față de copii hipertensivi normoponderali ($10,08 \pm 0,894$ vs $9,92 \pm 1,00$; $p<0,01$)
9. Primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ($0,39 \pm 0,27$) și hipertensivi supraponderali ($0,10 \pm 0,027$) vs copiii hipertensivi normoponderali ($0,06 \pm 0,011$), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică. Valorile complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic cu TNF α ($r=+0,20$, $p<0,05$), grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng ($r=+0,45$, $p<0,01$) și negativ cu adiponectina serică ($r=-0,28$, $p<0,01$), ceea ce nu exclude implicarea inflamației cronice în procesul patofiziologic.
10. Valorile mai înalte ale microalbuminuriei, deși nesemnificativ statistic, în raport cu lotul martor, la copiii hipertensivi obezi ($17,95 \pm 2,72$ vs $16,23 \pm 2,17$) și copiii hipertensivi normoponderali ($17,32 \pm 2,057$ vs $16,23 \pm 2,167$), precum și corelația pozitivă a microalbuminuriei cu homocisteina serică ($r=0,21$; $p<0,01$), nu exclud prezența unei disfuncții endoteliale la acești copii.
11. Rezultate obținute, care au determinat soluționarea unei probleme științifice, aplicative, de importanță majoră rezidă în fundamentarea științifică a noilor viziuni asupra factorilor de risc a HTA la copii (a factorilor de risc tradiționali, a hiperhomocisteinemiei și deficitului de 25 OH vit D), a unor biomarkeri de diagnostic (adipokine/citokine, markerii disfuncției endoteliale, a implicării SNS și de afectare subclinică de organ), ceea ce a contribuit la o înțelegere mai amplă a mecanismelor fiziopatologice de realizare a HTA la copii și a confirmat oportunitatea utilizării acestora drept biomarkeri de diagnostic precoce a HTA în vederea aplicării precoce a măsurilor de profilaxie și tratament

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Printre opțiunile de prevenire a dezvoltării hipertensiunii arteriale esențiale și a creșterii excesive a masei corporale se impun importante măsurile de atenuare și combatere a factorilor de risc, cum ar fi: hipodinamia și rațiunul alimentar periclitat, inclusiv pe perioada gestației.
2. Monitorizarea nivelului circulant al vitaminei D (25-OH) este importantă la copii cu supraponderalitate și obezitate care au un risc sporit de dezvoltare a HTA, iar în cazul când acesta se estimează depreciaț față de nivelul mediu de 32 ng/mL este oportună manevra de suplinire prin vitamina exogenă.
3. Întrucât la copiii cu HTA și excesc ponderal din cercetare este iminent riscul afectării subclinice de organ - microalbuminurie și majorarea IMMVS, asociat de îngroșarea grosimii complexului intimă-medie - marker al remodelării vasculare periferice, este importantă evaluarea biomarkerilor principali de predicție (adipokine, markeri proinflamatorii), care ar ghida în acest sens corecțări notabile farmacologice, cât și în stilul de viață al copilului.

BIBLIOGRAFIE

1. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants. In: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN:0140-6736. Disponibil:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5).
2. AKBARI, Maryam et al. High prevalence of hypertension among Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Hypertension*. 2017, vol. 35, pp 1155–1163. ISSN:0263-6352. Disponibil: doi: 10.1097/HJH.0000000000001261.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. In: *The Lancet*. 2017, pp.1-16. ISSN:0140-6736.
4. KALLIOPI, Karatzi et al. Prevalence of hypertension and hypertension phenotypes by age and gender among schoolchildren in Greece: The Healthy Growth Study. In: *Atherosclerosis*. 2017, vol. 259, pp. 128–133. ISSN: 0021-9150.
5. KELISHADI, R., MIRMOGHATAEE, P., NAJAFI, H., KEIKHA, M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardiometabolic risk factors. In: *J Res Med Sci*. 2015, vol. 20(3), pp.294–307. ISSN: 1735-1995.
6. KRZYWIŃSKA-WIEWIORSKA, Małgorzata et al. Environmental variation in the prevalence of hypertension in children and adolescents – is blood pressure higher in children and adolescents living in rural areas. In: *Ann Agric Environ Med*. 2017, vol. 24(1) pp.129–133. ISSN: 1898-2263. Disponibil: DOI: 10.5604/12321966.1230678.
7. DE MORAES, AC. et al. IDEFICS consortium Incidence of high blood pressure in children - effects of physical activity and sedentary behaviors: the IDEFICS study: high blood pressure, lifestyle and children. In: *Int J Cardiol*. 2015, vol. 180, pp.165–170. ISSN: 0167-5273.
8. NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 populationbased measurement studies with 19·1 million participants. In: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN: 0140-6736.
9. WHO. Report on the global tobacco epidemic, 2017: Monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva: *World Health Organization*; 2017e. Disponibil: <https://www.who.int>
10. XI, B., LIANG, Y., LIU, Y et al. Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. In: *Lancet Global Health*. 2016, pp.795–805. ISSN:0140-6736. Disponibil:[http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30187-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30187-5)
11. ISABEL, C PINTO, DÉBORA, MARTINS. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. In: *J Cardiovasc Med Ther*. 2017, vol. 1, issue 2, pp.1-7. ISSN:1558-2027. Disponibil: <http://www.alliedacademies.org/cardiovascular-medicine-therapeutics/>.
12. CAMPANOZZI, A., AVALLONE, S., BARBATO, A. et al. High sodium and low potassium intake among Italian children: relationship with age, body mass and

- blood pressure. In: *PLoS One*. 2015, vol.10(4), pp.e0121183. ISSN:1932-6203. Disponibil: DOI: 10.1371/journal.pone.0121183
13. BRUMANA, L., ARROYO, A., SCHWALBE, NR. et al. Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of NCDs. In: *British Medical Journal of Global Health* [citat 25.08.2017]. ISSN:2059-7908 Disponibil:DOI:10.1136/bmjgh-2017-000295.
 14. HAERANI, Rasyid, SYAKIB, Bakri. Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension. In: *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2016, vol. 48, pp. 320-324. ISSN: 0125-9326.
 15. GOJOWY, Damian, ADAMCZAK, Marcin, WIĘCEK, Andrzej,. Foetal programming in the pathogenesis of arterial hypertension. In: *Arterial Hypertens*. 2016, vol. 20, no. 4, pp.228–232. ISSN: 0263-6352. Disponibil: DOI: 10.5603/AH.2016.0026.
 16. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., BICHI-THOREAC, L. Noi viziuni asupra factorilor de risc ai hipertensiunii arteriale la copii – rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinемiei. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr.1, vol 61, pp.96-108. ISSN: 1857-0011.
 17. CARVALHO, L. S., SPOSITO, A. C. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: are we ready for that? In: *Atherosclerosis*. 2015, vol.241, pp.729–740. ISSN: 0021-9150.
 18. CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. In: *Physiol. Rev*. 2016, vol.96, pp.365–408. ISSN: 1548-9213.
 19. TOMAINO, K et al. Association between serum 25-hydroxy Vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru. In: *Am J Hypertension*. 2015, vol.28, pp.1017-1023. ISSN:0895-7061. Disponibil:DOI: 10.1093/ajh/hpu264.
 20. RIBEIRO MANDARINO, Natália et al. Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease? In: *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2015, vol.9, pp.40-49. ISSN:1874-1924.
 21. CHEN, S., SUN, Y., AGRAWAL, D. K. Vitamin D deficiency and essential hypertension. In: *J. Am. Soc. Hypertens*. 2015, vol. 9, pp. 885–901. ISSN: 1933-1711.
 22. KUNG-TING, Kao et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. In: *Journal of paediatrics and child health*. 2015, vol.51, Issue12, pp.1207-1213. ISSN:1440-1754.
 23. PETERSEN, RA. et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. In: *Br J Nutr*. 2015, vol.114, pp.1647-1655. Disponibil:doi: 10.1017/S0007114515003372. ISSN: 0007-1145.
 24. WEN-RUI, Xu, HONG-FANG, Jin, JUN-BAO, Du. Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children. In: *Chinese Medical Journal*. 2017, vol.130, Issue 23, pp. 2857-2862. ISSN: 0366-6999.
 25. STEFAN, PILZ et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2016, vol.13, pp.404–417. ISSN:1759-5002.
 26. FADE, Zhong, ZHUANG, Li, YING, Wang, YOU LI, Ma. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological

- studies. In: *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017, vol. 39, issue 2, pp.160-167. ISSN: 1064-1963.
27. COSTA, Priscila, RIBAS, De Farias et al. Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors in children and adolescents. In: *Nutr. clín. diet. hosp.* 2017, vol.37(1), pp.106-116. ISSN: 1989-208X.
 28. KORZENIOWSKA, Katarzyna et al. Homocysteine – relation to hypertension, age and smoking in patients with newly diagnosed essential hypertension. In: *Journal of Medical Science*. 2015, vol. 2 (84) , pp.90-96. ISSN: 2345-0592.
 29. VEERABHADRAPPA, Praveen, SCHUTTE, Aletta E, Homocysteine and Nighttime Blood Pressure Dipping—Is There a Connection? In: *American Journal of Hypertension*, 2017, vol.30, pp. 1151–1152. ISSN:0895-7061. Disponibil:<https://doi.org/10.1093/ajh/hpx141>.
 30. YILDIRIM Ali, et al. Homocysteine levels in normotensive children of hypertensive parents. In: *Anatol J Cardiol*. 2016, vol 15(12), pp.1008–1013. ISSN:2149-2263.
 31. SRECKOVIC, Branko, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. In: *Elsevier*. 2017. Vol. 11, pp. 179-182. ISSN: 0020-0190. Disponibil:[doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.026](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.026).
 32. MĂTRĂGUNĂ, Nelea. *Hipertensiunea arterială esențială la copii*. Masterprint, 2013. 160 p. ISBN: 978-9975-4477-0-6.
 33. GUARINO, Daniela, NANNIPIERI, Monica, IERVASI, Giorgio, TADDEI, Stefano, BRUNO, Rosa Maria. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. In: *Front Physiol*. 2017, vol. 8, pp.1-9. ISSN:1664-042X. Disponibil: [doi: 10.3389/fphys.2017.00137](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00137).
 34. DUTHEIL, Frederic et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. In: *Journal of International Medical Research*. 2017, pp. 1–14. ISSN: 0300-0605. Disponibil: DOI: [10.1177/0300060517706578](https://doi.org/10.1177/0300060517706578).
 35. VKACHOPOULOS, C et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. In: *Atherosclerosis*. 2015, vol.241, pp.507–532. ISSN:0021-9150.
 36. GHANTOUS, CM. et al. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. In: *International journal of endocrinology*. 2015, vol 2015, pp.1-13. ISSN:1687-8337. Disponibil:<http://dx.doi.org/10.1155/2015/534320>.
 37. FALAHI, E., KHALKHALI, RAD AH., ROOSTA, S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? In: *Diabetes Metab Syndr*. 2015, vol.9(4), pp.366-372. ISSN: 1871-4021.
 38. SRIKANTHAN, Krithika, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. In: *International Journal of Medical Sciences*. 2016, vol.13(1), pp.25-38. ISSN:1449-1907. Disponibil: [doi: 10.7150/ijms.13800](https://doi.org/10.7150/ijms.13800).
 39. HIROYUKI, Takase et al. Carotid intima-media thickness is a novel predictor of new onset of hypertension in normotensive subjects. In: *Medicine* 2017, vol.96:31 (e7710), pp.1- 5. ISSN: 1536-5964.
 40. EMPAR, Lurbea et. al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. In: *Journal of*

Hypertension 2016, 34:000–000. ISSN:0263-6352. Disponibil:
DOI:10.1097/HJH.0000000000001039

41. HEEYEON, Cho, JAE, Hyun Kim. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiometabolic risk factors in Korean youth: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. In: *PLOS ONE*, 2017, vol.12(6): e0178716, pp.1-13 ISSN:1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178716>
42. WORONIECKI, Robert P., KAHNAUTH, Andrew, PANESAR, Laurie E., SUPE-MARKOVINA Katarina. Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Hypertension: A Mini Review. In: *Frontiers in Pediatrics*. 2017, vol.5, pp.1-7. ISSN:2296-2360. Disponibil:DOI:10.3389/fped.2017.00101.
43. HERCEG-ČAVRAK, Vesna. Left ventricular hypertrophy in children and adolescents with arterial hypertension. In: *Cardiologia Croatica*. 2017, vol. 12, No. 7-8, pp. 302-306. ISSN:1848-5448.
44. FOSTER, BJ., KHOURY, PR., KIMBALL, TR., MACKIE, AS., MITSNEFES, M. New reference centiles for left ventricular mass relative to lean body mass in children. In: *J Am Soc Echocardiogr*. 2016, vol. 29(5), pp.441–447. ISSN:0894-7317. Disponibil: doi:10.1016/j.echo.2015.12.011
45. SETHNA, CB., LEISMAN, DE. Left Ventricular Hypertrophy in Children with Hypertension: in Search of a Definition. In: *Curr Hypertens Rep*. 2016, vol.18(8), p.65. ISSN:1522-6417. Disponibil: doi: 10.1007/s11906-016-0672-3.
46. VILLELA BARONCINI, Liz Andréa, SYLVESTRE, Lucimary de Castro, PECOITS, Filho Roberto. Assessment of Intima-Media Thickness in Healthy Children Aged 1 to 15 Years. In: *Arq Bras Cardiol*. 2016, vol.106(4), pp.327–332. ISSN:0066-782X.
47. VILLELA BARONCINI, Liz Andréa, SYLVESTRE, Lucimary de Castro, VAROTTO BARONCINI, Camila, PECOITS FILHO, Roberto. Assessment of Carotid Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage in Hypertensive Children. In: *Arq Bras Cardiol*. 2017, vol.108(5), pp.452–457. ISSN:0066-782X.
48. ANDRADE, Claudio, BOSCO, Adriana, SANDRIM, Valeria, SILVA, Francisco. MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese. In: *Arq Bras Cardiol*. 2017, vol.108(3), pp.198-203. ISSN:0066-782X.
49. RAMY ,El, CLOUTIER, Jalbout, ROY CARDINAL, Guy, HENDERSON, Marie-Hélène, LAPIERRE, Mélanie, SOULEZ, Chantale, DUBOIS, Gilles,Josée. Carotid artery intima-media thickness measurement in children with normal and increased body mass index: a comparison of three techniques. In: *Pediatric Radiology*.2018, vol. 48, Issue 8, pp.1073–1079. ISSN: 0301-0449.
50. VASU D, Gooty et al. Association Between Carotid Intima Media Thickness, Age, and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. In: *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2018. Vol.16, no.3, pp.1-10. ISSN:1540-4196. Disponibil: <https://doi.org/10.1089/met.2017.0149>

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

1. Monografii

1.1. monografie monoautor

1. **Mătrăgună N.** Hipertensiunea arterială esențială la copii. Masterprint, 2013. 160 p. ISBN 978-9975-4477-0-6.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste științifice din străinătate recunoscute

2. **Мэтрэгунэ Н.Г.**, Бикир-Тхоряк Л.И., Кожокаръ С.В., Ерохина О.В., Бабий К.В. Факторы риска и клинико-метаболические аспекты в развитии артериальной гипертензии у детей. В: Перинатология и педиатрия, 2014, том 59, №3, стр.95-98 (*Categoria B*).
3. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Barbacari N., Jucovschi C. Implicări genetice în hipertensiunea arterială și dereglările metabolice la copiii supraponderali/obezi. În: Revista română de pediatrie, 2014, vol.LXIII, nr.4, p.394-407 (*Categoria B+*).
4. **Mătrăgună N.** Contribution of behavioral risk factors in the implementation of arterial hypertension in children. Supplement of Acta Medica Transilvanica, 2019, p.44-50. ISSN 2559-6500.
5. **Мэтрэгунэ Н.Г.**, Бикир-Тхоряк Л.И., Кожокаръ С.В. Влияние поведенческих факторов риска на развитие артериальной гипертензии у детей. В: Современная педиатрия, 2019, nr.5 (101), стр.49-57. ISSN 2663-7553.
6. Кожокаръ С. В, **Мэтрэгунэ Н. Г.**, Бикир-Тхоряк Л. И. Перинатальное программирование артериальной гипертензии и ожирения у детей. В: Современная педиатрия, 2019, nr.4 (11), стр.24-33. ISSN 2663-7553

2.2.în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

7. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Revenco N., Bichir-Thoreac L., Guțul T. Oportunități diagnostice ale hipertensiunii arteriale la copiii cu obezitate și supraponderali. În: Buletinul de perinatologie, 2009, vol.43, nr.3, p.112-115 (*Categoria C*).
8. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Suveică L. Factorii de risc și impactul clinico-metabolic la copiii hipertensivi obezi și supraponderali. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2010, vol.25, nr.2, p.41-44 (*Categoria B*).
9. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Culicova O., Suveică L. Factorii de risc cu impact major în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. În: Curierul Medical, 2011, vol.324, nr.6, p.68-71 (*Categoria B*).
10. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Suveică L., Guțu T., Culicova O. Factori de risc reprezentativi, dereglări metabolice și hormonale la copiii supraponderali, obezi și hipertensivi. În: Curierul medical, 2012, vol.330, nr.6, p.3-8 (*Categoria B*).
11. **Mătrăgună N.** Hipertensiunea arterială la copii: factori de risc și markeri de diagnostic precoce. În: Curierul medical. 2012, nr.3 (327), 208-211. (*Categoria B*).
12. **Mătrăgună N.**, Erohina O., Gurduza O., Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Tanase L. Oportunități terapeutice în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii. În: Curierul medical, 2013, vol.56, nr.1, p.52-58 (*Categoria B*).
13. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Erohina O., Babii C. Hipertensiunea arterială la copii: noi tendințe și provocări. În: Buletinul de perinatologie, 2013, 2(58)-3(59), p.114-122 (*Categoria B*).

14. **Mătrăgună N.**, Bichir-Thoreac L. Rolul homocisteinei în hipertensiunea arterială la copiii supraponderali și obezi. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2014, vol. 43, nr.2, p.119-121. (*Categoria B*).
15. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Barbacari N., Jucovschi C. Rolul polimorfismului genetic al genelor SRA (ECA, AGTR1) în hipertensiunea arterială esențială la copii - interacțiuni cu alți factori de risc. În: Curierul medical. 2015, vol.58, nr. 3, p.17-31 (*Categoria B*).
16. **Mătrăgună N. Microalbuminuria în hipertensiunea arterială primară la copii.** În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2016, vol. 51, nr.2, p.94-97 (*Categoria B*).
17. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Bichir-Thoreac L. Factorii de risc ai sindromului metabolic la copii: rolul obezității. În: Buletin de perinatologie. 2018, vol. 80, nr.4, p.3-13 (*Categoria B*).
18. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Rolul factorilor de risc prenatali, a homocisteinei și vitaminei D în realizarea hipertensiunii arteriale la copii. În: Buletin de perinatologie. 2018, vol 80, nr.4, p.34-42. (*Categoria B*).
19. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir – Thoreac L. Noi viziuni asupra factorilor de risc ai hipertensiunii arteriale esențiale la copii – rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinемiei. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019, vol. 60, nr.1, p. 97-109. (*Categoria B*).
20. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Bichir – Thoreac L. Rolul leptinei și adiponectinei în hipertensiunea arterială asociată obezității la copii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019, vol. 61, nr.1, p.184-195. (*Categoria B*).
21. Bichir-Thoreac L., **Mătrăgună N.**, Cojocari S. Estimarea unor markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi supraponderali și obezi cu istoric familial agravat. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019, vol. 61, nr.1, p.195-201. (*Categoria B*).
22. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Factorii de risc asociați hipertensiunii arteriale la copii. În: Buletin de perinatologie, 2019, vol.84, nr. 3, p.57-74 (*Categoria B*).

3. Articole în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice naționale

23. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Guțul T., Suveică L. Factorii de risc modificabili în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. Materialele conferinței naționale „Sănătatea în relația cu mediul”, 15 octombrie 2010, p.144-147.

4. Teze în culegeri științifice

4.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

24. Мэтрэгунэ Н. Г., Кожокаръ С.В., Бикир-Тхоряк Л. И. Особенности артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. Сборник материалов с XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2009, стр.275.
25. **Matraguna N.**, Revenco N., Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Ciobanu N. Some evolutive aspects of arterial hypertension at children with obesity and extraweight „Europaediatrics 2009”, p.409.
26. Мэтрэгунэ Н. Г., Бикир-Тхоряк Л. И, Кожокаръ С.В, Ревенко Н.Е, Сувейкэ

- Л.Н. Факторы риска и клинико-метаболические изменения у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Сборник материалов с XIV съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 2010, стр.568.
27. **Mătrăgună N.,** Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Suveică L. Importanța indicelui HOMA-IR în diagnosticul insulinorezistenței la copiii și adolescenții supraponderali, obezi și hipertensivi. Al 9-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 2011, p.13-14.
28. **Mătrăgună N.,** Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Implicări metabolice în dezvoltarea hipertensiunii arteriale la copiii și adolescenții supraponderali și obezi. Al 9-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 2011, p.11-12.
29. **Мэтрэгунэ Н.Г.,** Кожокаръ С. В., Бикир-Тхоряк Л. И., Ревенко Н.Е. Компоненты метаболического синдрома у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Материалы III Конгресса педиатров стран СНГ, Москва 19-20 апреля 2011, стр.46-47.
30. **Мэтрэгунэ Н.Г.,** Бикир-Тхоряк Л. И., Кожокаръ С. В. Анализ факторов риска в зависимости от образа жизни и культуры питания у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Вопросы Современной педиатрии. Сборник материалов XV конгресса педиатров России, Москва 14-17 февраля 2011, стр. 600.
31. **Мэтрэгунэ, Н.** Наиболее значимые модифицированные факторы риска в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. Сборник материалов XVI конгресса педиатров России. Москва, 2012, стр.263.
32. **Matraguna N.,** Cojocari S., Bichir-Thoreac. The implication of the metabolic process in the development of the arterial hypertension at children with overweight and obesity. The II World pediatric congress, 2012, p.298.
33. **Mătrăgună N.,** Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Importanța diagnostică a markerilor proinflamatorii la copii hipertensivi, supraponderali și obezi. Al 10-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 2012, p.18-19.
34. **Мэтрэгунэ Н.,** Ревенко Н., Бикир-Тхоряк Л., Кожокаръ С., Ерохина О., Тэнасе Л. Роль питания в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. В: Вопросы детской диетологии, 2012, № 6, стр.57-59.
35. **Мэтрэгунэ Н.Г.,** Бикир-Тхоряк Л.И., Кожокаръ С.В. Метаболические изменения в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. Материалы V региональной научно-практической конференции „Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2012”, стр.150.
36. **Mătrăgună N.,** Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Erohina O., Babii C. Variații metabolico-hormonale în hipertensiunea arterială la copiii supraponderali și obezi. În: Urgențe în pediatrie. Boli cronice în pediatrie, Academia de Științe Medicale, Societatea Română de Pediatrie, 2014, p.134.
37. Bichir-Thoreac L., **Mătrăgună N.** **Importanța homocisteinei în hipertensiunea arterială la copii supraponderali și obezi. În: Boli cronice în pediatrie.** Academia de Științe Medicale, Societatea Română de Pediatrie, 2014 134. 70. P. ISBN 978-973-162-126-5

38. **Мэтрэгунэ Н.Г.**, Бикир-Тхорак Л.И. Роль гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». 2014, стр.97.
39. **Мэтрэгунэ Н.Г.**, Ерохина О.В., Бабий К.В., Гурдуза О.В. Врожденные пороки сердца и пневмонии у детей: особенности клинических и параклинических проявлений у оперированных и неоперированных детей. Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». 2014, стр.97.
40. **Мэтрэгунэ Н. Г.**, Чебану Н. В., Бикир-Тхорак Л. И., Кожокарь С. В., Бабий К.В. Значение определения эластичности сосудов у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Сборник тезисов XVIII Конгресса педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии", 2015, стр.159.
41. Кожокарь С.В., **Мэтрэгунэ Н.Г.**, Ревенко Н.Е., Бикир-Тхорак Л.И., Долапчиу Е.В. Метаболические изменения у детей с избыточной массой тела и ожирением. Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход к современной эндокринологии. 26-28 мая 2016, Санкт-Петербург, стр.33. ISSN 2410-5155 (online), ISSN 2311-4495 (print)
42. **Мэтрэгунэ Н.Г.**, Кожокарь С.В., Ревенко Н.Е., Бикир-Тхорак Л.И., Долапчиу Е.В. Уровень лептина и адипонектина в качестве биомаркеров метаболического синдрома у детей с избыточной массой тела и ожирением. *Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход к современной эндокринологии»*. 26-28 мая 2016, Санкт-Петербург, стр.41-42. ISSN 2410-5155 (online), ISSN 2311-4495 (print)
43. **Мэтрэгунэ Н.Г.**, Бикир-Тхорак Л.И., Кожокарь С.В., Ерохина О.В., Бабий К.В. Маркеры воспаления у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Российский форум с международным участием «современная педиатрия. 17–18 июня 2016, Санкт-Петербург, стр. 57-58.
44. **Мэтрэгунэ Н.Г.**, Кожокарь С.В., Бикир-Тхорак Л.И. Клинико-генетические особенности метаболического синдрома у детей с избыточным весом и ожирением. Сборник материалов XV III съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2017, стр.197.
45. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Bichir-Thoreac L. Impactul factorilor de risc prenatali asupra hipertensiunii arteriale și sindromului metabolic. Materialele conferinței naționale cu participare internațională „Zilele pediatriei ieșene” ediția XXX. 2017, p.38
46. **Mătrăgună N.**, Revenco N., Bichir-Thoreac L., Cojocari S. Estimarea elasticității arteriale la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi. Materialele conferinței naționale cu participare internațională „Zilele pediatriei ieșene” ediția XXX, 2017, p.77
47. **Matraguna N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Role of the adiponectin and leptin in the realization of the arterial hypertension in children with obesity/overweight. Archives of Disease in Childhood. 2017, volume 102, issue suppl 2, P 186. (IF: 3.231)
48. Cojocari S., **Matraguna N.**, Bichir-Thoreac L. Association of polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene (ACE) with essential hypertension and obesity in children. Archives of Disease in Childhood. 2017, volume 102, issue suppl 2, P188. (IF: 3.231)

49. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Bichir-Thoreac L. Adipokinele-biomarkerii hipertensiunii arteriale și sindromului metabolic la copiii obezi. *Revista Română de Pediatrie*, 2018, vol LXLII, supliment, 40
 50. **Mătrăgună N.**, Bichir-Thoreac L., Cojocari S. Hipovitaminoza D în hipertensiunea arterială la copii. *Revista Română de Pediatrie*, 2018, Vol LXLII, supliment, 42
 51. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Impactul factorilor de risc prenatali în hipertensiunea arterială la copii. *Congresul de Cardiologie Pediatrică cu participare internațională. Volum de rezumate*, 2018, 69.
 52. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Relationship between low-grade inflammation and arterial hypertension at obese children. *European Journal of Pediatrics*. 2017, volume 176, issue 11, P 186 (IF:1,921)
 53. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Bichir-Thoreac L., Barbacar N. Impact of obesity and Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism on essential hypertension at children. *European Journal of Pediatrics*. 2017, volume 176, issue 11, P 188 (IF: 1,921)
 54. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Impactul hipovitaminozei d și hiperhomocisteinемiei asupra valorilor tensionale la copii. Al XIV-lea Congres Național de Pediatrie „Prezent și viitor în pediatria practică” 11-14 septembrie 2019, Cluj-Napoca, CO 11.
 55. Cojocari S., **Mătrăgună N.**, Bichir-Thoreac L. Relația adiponectinei cu sindromul metabolic și componentele sale la copii. Al XIV-lea Congres Național de Pediatrie „Prezent și viitor în pediatria practică” 11-14 septembrie 2019, Cluj-Napoca, CO 12
 56. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Contribuția factorilor de risc comportamentali în realizarea hipertensiunii arteriale la copii. Conferința Națională Zilele Pediatriei Iașene „N. N. Trifan” ediția a XXXII- a IAȘI, 31 octombrie - 2 noiembrie, 2019, p.47-48
- 4.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională
57. **Matraguna N.**, Bichir-Thoreac L., Cojocari S., Erohina O. Estimation of the role of the homocysteine as a marker of the endotelial disfunction at children with arterial hypertension, obesity and overweight. *Archive of the Balkan Medical Union*, 2013, vol.48, p.86.
- 4.3. în lucrările conferinței științifice naționale
58. Bichir-Thoreac L., **Mătrăgună N.** Rolul stresului oxidativ la copii hipertensivi, supraponderali și obezi. *Volum de Rezumate „Actualități în Pediatrie”*, MoldMedizin & MoldDent, 2014, p.11.

Lucrări științifico-metodice și didactice

5. Manuale

5.1. manuale pentru învățământ universitar

59. Revenco N., Rudi M., Stasii E., Palii I., Stamati A., **Mătrăgună N.** etc. *Pediatrie*. Tipografia Nova Imprim, Chișinău, 2014, 626 p. ISBN978-9975-4224-5-1.
60. Revenco N. *Reumatologia Pediatrică*. Editura Reclama, 2018. 275p. ISBN 978-9975-58-147-9. **Mătrăgună N.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Capitolul „Endocardita infecțioasă la copii” p.204-221.

ADNOTARE

Nelea Mătrăgună. Estimarea factorilor de risc, particularităților clinico-biochimice și hemodinamice la copiii cu hipertensiune arterială, teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2019.

Structura tezei: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 323 titluri, 198 pagini de text de bază, 44 tabele, 35 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 60 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, factori de risc, copii

Domeniul de studiu: cardiologie.

Scopul lucrării: Aprecierea particularităților clinico-biochimice și hemodinamice, a impactului diferitor factori de risc prezenți la copiii hipertensivi în funcție de greutatea corporală.

Obiectivele lucrării: Estimarea factorilor de risc în apariția hipertensiunii arteriale (HTA) la copii; aprecierea particularităților clinico-hemodinamice ale HTA la copii; evaluarea particularităților spectrului glucidic, lipidic, a unor markeri ai inflamației cronice (PCR hs, α -TNF) și adipokine (adiponectina, leptina) la copiii hipertensivi și în funcție de greutatea corporală; estimarea rolului homocisteinei (Hcy) ca marker al disfuncției endoteliale; aprecierea catecolaminelor în postura lor de markeri ai implicării sistemului nervos simpatic (SNS) în verigile patogenice ale HTA și obezității la copii, precum și evaluarea afectării subclinice de organ (aprecierea microalbuminuriei, indicelui masei miocardului ventriculului stâng, grosimii intimei arterei carotide) la copiii cu HTA.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a efectuat un studiu caz-control, care a evaluat impactul unui bloc complex de factori de risc cu determinism hipertensiv, inclusiv, a rolului hiperhomocisteinемiei și a deficitului de 25 OH vit D, astfel se va putea aduce în vizorul serviciilor medicale un număr mai mare de copii hipertensivi. Ca intenție novatoare este și estimarea semnificației microalbuminuriei, indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS), raportului grosimii intimă-medie la nivelul arterei carotide comune (cIMT), pe poziția lor de markeri precoci ai afectării subclinice de organ la copiii hipertensivi. O cercetare de tentă inedită este și testarea leptinei, adiponectinei serice, PCR hs, α -TNF, catecolaminelor serice și urinare pentru a se argumenta rolul SNS, a unor adipokine/citokine proinflamatorii în verigile patogenice ale HTA și obezității la copii.

Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute: Rezultate obținute, care au determinat soluționarea unei probleme științifice, aplicative, de importanță majoră rezidă în fundamentarea științifică a noilor viziuni asupra factorilor de risc a HTA la copii (a factorilor de risc tradiționali, a hiperhomocisteinемiei și deficitului de 25 OH vit D), a unor biomarkeri de diagnostic (adipokine/citokine, markerii disfuncției endoteliale, a implicării SNS și de afectare subclinică de organ), ceea ce a contribuit la o înțelegere mai amplă a mecanismelor fiziopatologice de realizare a HTA la copii și a confirmat oportunitatea utilizării acestora drept biomarkeri de diagnostic precoci a HTA în vederea aplicării precoci a măsurilor de profilaxie și tratament.

Semnificația teoretică: Cercetarea în profunzime a factorilor de risc, premiselor și circumstanțelor, care se implică în apariția HTA la copii, au completat substanțial viziunea de concept asupra unui fenomen cu multiple implicații medicale și social umane, cum este cel al HTA inițiate la etape ontogenetice timpurii. Cercetările de program în substratul definitoriu al afectului, cum ar fi, markerii inflamației cronice, adipokinele, hipovitaminoza D - ca markeri timpurii ai HTA, hiperhomocisteina ca marker al disfuncției endoteliale și catecolaminele analizate în postura lor de markeri ai implicării SNS în patogenia a HTA, au adus noi argumente științifice și au sugerat în definitiv principii clare de ordonare a unor activități și măsuri adecvate de profilaxie eficientă, de combatere a factorilor de risc și a afecțiunilor cu determinism hipertensiv. Monitorizarea nivelurilor serice ale 25 OH vit D și corecția la timp a deficitului, va optimiza și mai mult starea sănătății cardiovasculare a populației.

Valoarea aplicativă a lucrării:

Prin relevarea aportului morbid al factorilor de risc pe care îi comportă sau cărora se expun copiii hipertensivi se vor optimiza programele de măsuri profilactice, care fiind implementate în practică, vor contribui la diminuarea morbidității prin HTA. Implementarea în practica pediatrică de rutină a testării adipokinelor, markerilor proinflamatorii și cei ai disfuncției endoteliale va contribui la recunoașterea HTA la etape preclinice și va sugera inițierea măsurilor precoci de profilaxie și tratament. Testarea microalbuminuriei, IMMVS, aprecierea cIMT vor completa și subtiliza diagnosticul oportun (la etape preclinice) al afectării subclinice de organ.

Implementarea rezultatelor științifice:

Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinică al laboratorului științific de cardiologie pediatrică a IMSP Institutul de Cardiologie, a serviciilor specializate de la IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco” și în secția de endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

РЕЗЮМЕ

Мэтрэгунэ Нэля Георгиевна. Определение факторов риска, клинико-биохимических и гемодинамических особенностей у детей с артериальной гипертензией,

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинэу, 2019

Структура диссертации состоит из: введения, 5-ти глав, синтеза полученных результатов, общих выводов и практических рекомендаций. Библиография включает: 323 источника, 198 страниц основного текста, 44 таблицы и 35 фигур. По теме диссертации опубликованы 60 научных работ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, дети.

Область исследования: кардиология

Цель исследования: определение клинико-биохимических и гемодинамических особенностей и влияние существующих факторов риска на развитие артериальной гипертензией у детей в зависимости от массы тела.

Задачи исследования: Определение факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ) у детей; определение клинико-гемодинамических особенностей АГ у детей; оценка особенностей липидного и углеводного обмена и некоторых провоспалительных маркеров (ЦРБ- hs, ФНО- α) а также адипокинов (лептин, адипонектин) у детей с АГ в зависимости от массы тела; определение роли гомоцистеина (Нсу) в качестве маркера эндотелиальной дисфункции; определение катехоламинов в качестве маркеров вовлечения симпатической нервной системы (СНС), в патогенетические звенья развития АГ и ожирения у детей, а также определение поражения органов мишеней (микроальбуминурия, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина интима медиа сонной артерии) у детей с АГ.

Научная новизна и оригинальность исследования.

Было проведено исследование типа «случай-контроль», изучившее влияние ряда факторов риска на развитие артериальной гипертензии, в том числе роль гипергомоцистеинемии и дефицита 25 ОН витамина D, что поспособствует своевременному выявлению детей с АГ. В качестве инновационных критериев было определено роль микроальбуминурии, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, толщина интима медиа сонной артерии) в качестве ранних маркеров поражения органов мишеней у детей с артериальной гипертензией. Оригинальность работы состоит также и в определении роли лептина, адипонектина, ЦРБ-hs, ФНО- α , катехоламинов в обосновании роли симпатической нервной системы и некоторых провоспалительных маркеров в патогенетических звеньях (компонентах) развития АГ и ожирения у детей.

Новые основные результаты для науки и практики:

Значение научно-прикладного характера данной работы заключается в обосновании новых представлений о факторах риска (традиционные факторы риска, гипергомоцистеинемия и дефицит 25 ОН витамина D), а также некоторых диагностических биомаркеров (адипокины/цитокины, маркеры эндотелиальной дисфункции, влияние СНС на поражение органов мишени) в более обширном понимании патогенеза развития АГ у детей. В тоже время их применение в качестве ранних биомаркеров АГ дадут возможность принятию своевременных лечебно-профилактических мер.

Теоретическая значимость.

Углубленное исследование факторов риска, а также условия возникновения АГ у детей, в значительной степени завершает концептуальное видение данного вопроса, со множественными медицинскими и социальными последствиями, которая зарождается на ранних стадиях онтогенеза. Программа исследования ранних маркеров развития АГ а именно: маркеры хронического воспаления, адипокины, гиповитаминоз D, маркера эндотелиальной дисфункции - гипергомоцистеинемии, а также катехоламины – маркеры участия СНС в патогенезе АГ, позволят выработать эффективные профилактические меры, в борьбе с определяющими факторами риска развития артериальной гипертензии. Мониторинг сывороточного уровня 25 ОН vit D и своевременная его коррекция значительно оптимизирует сердечно-сосудистое здоровье населения.

Практическая значимость.

Выявление патологического воздействия факторов риска, которым подвергаются дети с АГ, дадут возможность для оптимизации программы практических профилактических мер, позволяющих снизить уровень заболеваемости АГ. Рутинное тестирование адипокинов, провоспалительных и эндотелиальных маркеров даст возможность распознавать АГ на доклинических стадиях и применить своевременные профилактические и терапевтические мероприятия. Определение микроальбуминурии, ИММЛЖ, толщины интима медиа, дополняют соответствующий диагноз на доклинических стадиях с выявлением субклинического поражения органов мишеней.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования были внедрены в клиническую работу научной лабораторий детской кардиологии Института кардиологии, ДКБ им. «Валентина Игнатенко», а также в отделении эндокринологии Института Матери и Ребенка.

SUMMARY

Nelea Mătrăgună. Estimation of risk factors, clinical-biochemical and hemodynamic particularities in children with hypertension, doctor's thesis in medical sciences, Chisinau, 2019.

Structure of the thesis: introduction, 5 chapters, synthesis of results, general conclusions and recommendations, bibliography from 323 titles, 198 basic text pages, 44 tables, 36 figures. The results obtained are published in 60 scientific papers.

Key words: hypertension, risk factors, children

Field of study: cardiology.

Purpose of the paper: The assessment of the clinical-biochemical and haemodynamic peculiarities, the impact of various risk factors present in hypertensive children according to body weight.

Objectives of the paper: Estimation of risk factors in the occurrence of hypertension (HT) in children; assessment of clinical-hemodynamic peculiarities of HT in children; assessment of lipid-specific, glucose spectrum specifics of chronic inflammation markers (hs, α -TNF) and adipokine (adiponectin, leptin) in hypertensive children and body weight; estimating the role of homocysteine as a marker of endothelial dysfunction; the assessment of catecholamines as markers of sympathetic nervous system involvement in pathogenic links of HT and obesity in children, as well as assessment of subclinical organ damage (assessment of microalbuminuria, left ventricular myocardium mass index, carotid artery intima thickness) in children with hypertension.

Scientific novelty and originality: A case-control study was conducted that assessed the impact of a complex block of risk factors with hypertensive determinism, including the role of hyperhomocysteinaemia and the deficiency of 25 OH vit D, a higher number of hypertensive children. The innovative intent is also to estimate the significance of microalbuminuria, the left ventricular myocardium mass index (LVMMI), the intimate-mean ratio in the common carotid artery, in their position of early markers of subclinical organ damage in hypertensive children. An unusual tentative research is testing leptin, serum adiponectin, hs, α -TNF PCR, serum catecholamines and urine to argue the role of the sympathetic nervous system, pro-inflammatory adipokines and cytokines in the pathogenetic links of HT and obesity in children.

New results for science and practice obtained: The results, which determined the solution of a scientific and applicative problem, of major importance, lie in the scientific substantiation of the new visions on HT risk factors in children (traditional risk factors, hyperhomocysteinemia and difficulties in diagnosing diabetes, adipokine / cytokines, markers of endothelial dysfunction, involvement of the sympathetic nervous system and subclinical organ damage), which has contributed to a broader understanding of the pathophysiological mechanisms of achieving HT in children and confirmed the appropriateness of their use as early screening biomarkers of HT for the early application of prophylaxis and treatment measures.

Theoretical significance:

In-depth research on the risk factors, premises, and circumstances involved in the occurrence of HT in children has substantially completed the vision of a concept upon a phenomenon with multiple medical and social human implications, such as that of HT initiated at early ontogenetic stages. Program research in the defining substrate of the affect, such as chronic inflammation markers (CRP hs, α -TNF), adipokine, hipovitaminosis D - as early markers of HT, hyperhomocystin as a marker of endothelial dysfunction and catecholamines analyzed as a marker of sympathetic nervous system (SNS) involvement in the HT pathogenesis have brought new scientific arguments and have finally suggested clear principles of ordering appropriate activities and measures of effective prophylaxis, combating risk factors and hypertensive determinism disorders. Monitoring serum levels of 25 hydroxyvitamin D and correction of deficiency at the right time will further optimize cardiovascular health of the population.

Paper's applicative value:

By revealing the morbid contribution of the risk factors that the hypertensive children behave or are exposed to, the programs of prophylactic measures that will be implemented in practice will optimize the morbidity through HT. The implementation in the pediatric routine of the testing of adipokines, proinflammatory markers and endothelial dysfunction will contribute to the recognition of HT at preclinical stages and will suggest early preventative and treatment measures. Microalbuminuria testing, LVMMI, carotid artery intimate / mean thickness assessment will complement and sublimate the appropriate (subclinical) diagnosis of subclinical organ damage.

Implementation of scientific results:

The results of the study were implemented in the clinical activity of the scientific laboratory of pediatric cardiology of the PHI Institute of Cardiology, specialized services of the PHI "Valentin Ignatenco" Municipal Clinical Hospital for Children and the Institute of Endoscopy of the PHI Mother and Child Institute.

MĂTRĂGUNĂ NELEA

**ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC, PARTICULARITĂȚILOR
CLINICO-BIOCHIMICE ȘI HEMODINAMICE LA COPII CU
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ**

321.03 – CARDIOLOGIE

**Rezumatul
Tezei de doctor habilitat în științe medicale**

Aprobat spre tipar: 22.04.2020	Formatul hârtiei A4
Hârtie offset. Tipar digital	Tiraj 50 ex.
Coli de tipar.: 3.0	Comanda nr. 7

Tipografia PRINT-CARO

str. Columna, 170

tel.: 022-85-33-86