

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

ТЕРЛЕЦЬКИЙ РОМАН ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК: 616.61-037:616.12-008.331.1-021.3-053.2

**КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА
ПРОГНОЗУВАННЯ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ДІТЕЙ З
ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

14.01.10 - педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України

Науковий керівник: академік НАМН України, доктор медичних наук, професор,
Майданник Віталій Григорович,
Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії №4

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Омельченко Людмила Іванівна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
Національної академії медичних наук України»,
керівник відділення хвороб сполучної
тканини у дітей з групою психосоматики
і психотерапії дітей та вагітних;

доктор медичних наук, професор,
Павлишин Галина Андріївна,
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського,
завідувач кафедри педіатрії №2.

Захист відбудеться "17" грудня 2015 року о 13.30 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д26.003.04 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (01004, м. Київ, вул. Толстого, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (03056, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий « _____ » _____ 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор



А.Я. Кузьменко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільш поширених патологій серед дорослого (20-30% загальної популяції), одним з провідних факторів ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень та посідає важливе місце серед причин летальності дорослого населення як в Україні, так і в усьому світі (WHO, 2014).

Проблема АГ у дітей та підлітків - актуальний напрям дитячої кардіології. За даними досліджень, у дітей з рівнем артеріального тиску (АТ) вищим за середній за віком зберігається тенденція до його підвищення. При цьому у 33-42% дітей АТ залишається підвищеним, а у 17-26% АГ прогресує, тобто у кожній третій дитині з підвищеним АТ у подальшому можливе формування гіпертонічної хвороби (Коренєв М.М., Богмат Л.Ф., 2014).

У структурі причин підвищення АТ у дітей домінує вторинна (симптоматична) АГ. Первинну (есенціальну) АГ у дітей виявляють набагато рідше. Так, у дітей з АГ у віці до 10 років есенціальна АГ діагностується у 10%, вторинна (симптоматична) – у 90%. При цьому, слід зазначити, що з віком тенденція до поширення первинної АГ збільшується. У дослідженні Майданник В.Г. та ін. (2014) показано, що серед підлітків поширення есенціальної АГ підвищується і становить близько 35%. У 50% дітей захворювання має безсимптомний перебіг, що ускладнює його діагностику та своєчасне лікування.

Тривалий перебіг та прогресування АГ призводять до ураження органів-мішеней, таких як серце, нирки, головний мозок, сітківка ока, периферичні артерії. При цьому, результати раніше проведених досліджень показали, що навіть у разі помірного підвищення рівня АТ, гіпертрофію лівого шлуночка, порушення функції нирок, ретинопатію, в дитячому віці спостерігають частіше і вони проявляються раніше, ніж до тепер вважали (J. T. Flynn et al., 2011, Г.А. Павлишин, 2012). Однак праці, присвячені виявленню ранніх патоморфологічних змін органів-мішеней у дітей з АГ нечисленні і не містять детальної інформації з даного питання.

Вище наведені дані дозволили нам вибрати напрям досліджень, що стосуються оптимізації ранньої діагностики ускладнень АГ та прогнозування ураження органів-мішеней в дитячому віці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, є фрагментом комплексної державної бюджетної теми «Розробити науково обґрунтовані підходи до лікування та реабілітації соматичних захворювань у дітей» (№ державної реєстрації 0112U005985).

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики первинної артеріальної гіпертензії у дітей шляхом встановлення маркерів раннього ураження органів-мішеней.

Завдання дослідження:

1. Дослідити стан фільтраційної та екскреторної функції нирок;
2. Дослідити стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у дітей з первинною артеріальною гіпертензією;
3. Оцінити будову та стан кровотоку в судинах шиї у дітей з первинною артеріальною гіпертензією;

4. Встановити маркери раннього ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією;

5. Розробити прогностичні критерії ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження: органи-мішені у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

Предмет дослідження: морфологічний та функціональний стан нирок, стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, особливості структури та гемодинаміки судин шиї, однонуклеотидний поліморфізм генів, що беруть участь у регуляції артеріального тиску у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

Методи дослідження: анкетно-опитувальні, загальноклінічні, лабораторні, інструментальні (добове моніторування артеріального тиску, реносцинтиграфія, ультразвукове дуплексне сканування, полімеразна ланцюгова реакція), математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Проведене дослідження дозволило одержати нові дані про маркери раннього ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією. Вперше встановлено, що за відсутності клінічних проявів та даних загальних лабораторно-інструментальних методів виявлено ураження нирок як органа-мішені, що проявляється у порушенні їх функціонального стану в поєднанні з надмірною активізацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, тоді як нормальний рівень β 2-мікроглобуліну в крові та сечі хворих з первинною АГ у більшості дітей вказує на відсутність морфологічних змін та первинного органічного ураження клубочків і каналців нирок.

Вперше з'ясовано особливості функціонування та стану паренхіми нирок як органа-мішені у дітей з первинною артеріальною гіпертензією, що проявляється, за даними непрямой реноангіографії, динамічної та статичної реносцинтиграфії, у порушенні фільтраційної й екскреторної функцій, подовженні тривалості венозної фази ниркового кровотоку та зниженні функціональної активності паренхіми із збереженням її функціонуючої кількості.

Вперше вивчені особливості будови та кровотоку в судинах шиї як органа-мішені у дітей з первинною артеріальною гіпертензією шляхом проведення доплерографії та встановлено, що найбільше значення має дослідження товщини комплексу інтима-медіа, яке вказує на раннє ремоделювання судинної стінки внаслідок підвищеного АТ. Розроблено також критерії його оцінки для визначення ступеня тяжкості перебігу первинної артеріальної гіпертензії (патент України №55969).

Вперше, за даними генетичного дослідження, шляхом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів 17 генів встановлено, що найбільш сильним та незалежним предиктором розвитку первинної АГ у дітей є однонуклеотидний поліморфізм генів MMP9 (C-1562→T) та поліморфізм 7-го екзону NOS3 (Glu298→Asp).

Виявлено, що генотип Glu/Asp 7-го екзону NOS3 має захисний ефект розвитку первинної АГ, а генотип Glu/Glu 7-го екзону NOS3, спричиняє підвищення АТ, а це під впливом провокуючих факторів та несприятливого генотипу C/C промотера NOS3 (T-786→C), призводить до реалізації АГ.

Встановлено пряму кореляційну залежність між денним індексом часу систолічного АТ, за даними ДМАТ, з тривалістю венозної фази ниркового кровотоку; середньонічним систолічним АТ та товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії; показниками середньонічного систолічного АТ і систолічним діаметром загальної сонної артерії.

Обґрунтована доцільність розподілу дітей з первинною АГ на хворих за ступенем ризику ураження органів-мішеней відповідно до визначених показників, встановлених як маркери їх раннього пошкодження.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень вказують на необхідність включення до комплексного обстеження дітей, хворих на первинну артеріальну гіпертензію, ДМАТ, доплерографію судин шиї, реносцинтиграфію з метою оптимізації діагностики раннього виявлення ураження органів-мішеней.

Визначені особливості спадковості дітей, хворих на АГ, свідчать про необхідність проведення генетичного типування у цих хворих з метою індивідуалізації підходів до лікування.

Впроваджено в клінічну практику критерії діагностики ступеня тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії у дітей на основі визначення товщини комплексу інтима-медіа за допомогою ультразвукового дослідження судин шиї (патент України №55969).

Запропоновано та впроваджено в практику алгоритм діагностики ступеня ризику ураження органів-мішеней у дітей, хворих на первинну АГ, що дозволить оптимізувати підходи до їх лікування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження та розроблені на їх основі рекомендації впроваджені в практику роботи Дитячої клінічної лікарні №6 м. Києва, Дитячої клінічної лікарні №7 м. Києва, Дитячої поліклініки №1 Шевченківського району м. Києва. Основні положення дисертації використовують у навчальному процесі на кафедрі педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при вивченні розділу «Диференційна діагностика синдрому артеріальної гіпертензії у дітей».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Дисертант особисто обґрунтував актуальність і необхідність проведення дослідження, сформулював його мету і завдання. Автором самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури теми досліджень; відбір тематичних хворих, клініко-інструментальне обстеження. Дисертант особисто проаналізував та узагальнив отримані результати, виконав статистичну обробку даних з використанням сучасного програмного забезпечення, розробив прогностичні критерії груп ризику, сформулював висновки і практичні рекомендації. В опублікованих наукових працях викладено дані, отримані під час виконання дисертаційної роботи. Усі розділи дисертації написані автором.

Апробація результатів роботи.

Основні положення виконаної дисертаційної роботи були опубліковані, представлені у вигляді доповідей на XI конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 6-8 жовтня 2014 р.), XV Конгресі педіатрів Росії з міжнародною участю «Актуальные проблемы педиатрии» (м. Москва, 14–17 лютого

2011 р.), VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (м. Євпаторія, 23-24 квітня 2009 р.), VII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (м. Євпаторія, 17-19 квітня 2008 р.), науковому симпозиумі «Артеріальна гіпертензія у підлітків: проблеми та перспективи» (м. Харків, 23 березня 2011 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої нефрології» (м. Львів, 27-28 березня 2008 р.), XII Конгресі педіатрів Росії «Актуальные проблемы педиатрии» (м. Москва, 19-22 лютого 2008 р.), IV Конгресі педіатрів України (м. Київ, 17-19 жовтня 2007 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 20 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових журналах, що входять до переліку, затвердженого Департаментом атестації кадрів при МОН України, 9 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та конгресів, одержано 3 патенти на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 118 сторінках, ілюстрована 14 таблицями, 20 рисунками. Включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, узагальнення й аналіз результатів, висновки, практичні рекомендації і список використаних джерел. Бібліографія містить 184 джерела (86 вітчизняних та російськомовних публікацій, 98 - іноземні).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 186 дітей у віці від 9 до 17 років, з них 145 хворих з артеріальною гіпертензією, які ввійшли до основної групи та 41 дитина контрольної групи. Діагноз встановлювали відповідно до класифікації АГ у дітей (2006), прийнятої на III Конгресі педіатрів України [Майданник В.Г. та співавт., 2006]. Хворих з АГ за результатами ДМАТ розподілено на дві групи: перша група - 79 дітей зі встановленою стабільною артеріальною гіпертензією (САГ), друга група - 66 дітей з лабільною артеріальною гіпертензією (ЛАГ). Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі діагностики та лікування вегетативних дисфункцій у дітей на базі відділення кардіоревматології ДКЛ №6 м. Києва.

Всім дітям було проведено загальноклінічне обстеження, яке включало визначення скарг, анамнезу захворювання та життя, вивчення спадкового анамнезу, лабораторні та інструментальні методи дослідження (загальний аналіз крові та сечі, аналіз сечі за Зимницьким та Нечипоренко, біохімічний аналіз крові, дослідження калу на яйця гельмінтів, електрокардіографія, Ехо-КГ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок, за показаннями – щитоподібної залози). Діти з лейкоцитозом та підвищенням ШОЕ, відхиленнями в загальному аналізі сечі, змінами в нирках за результатами УЗД в дослідження не включали.

Добовий профіль АТ (ДПАТ) визначали за допомогою добового моніторингу АТ (ДМАТ) з використанням моніторів тиску «АВРМ-04/М» фірми «MEDITECH» (Угорщина) з плечовою манжеткою за загальноприйнятою методикою (І.В. Леонтєва, Л.І. Агапітов, 2000). АТ вимірювали кожні 15 хв в денний час (з 6.00. до 22.00) та кожні 30 хв в нічний час (з 22.00 до 6.00).

Найбільшого значення надавали показникам середнього систолічного та діастолічного АТ за добу, а також окремо денного і нічного часу, показникам індексу часу для якісної оцінки «навантаження тиском».

Радіонуклідні дослідження виконували в Київському міському науково-практичному центрі радіонуклідної діагностики на базі відділення радіонуклідної діагностики ЦМКЛ за допомогою сцинтиляційних гамма-камер РНО Gamma LFOV фірми "Searle" (Нідерланди), ГКС-301Т (Україна) та ОФЕКТ-1 фірми "Оризон" (Україна) з такими радіо фармпрепаратами (РФП): ^{99m}Tc -ДТПО (діетилентриамінпентаоцет), ^{99m}Tc -МАГ-3 (S-бензоїлмеркаптоацетилтригліцин) та ^{99m}Tc -ДМСО (диметиленсукцинат оцтової кислоти) за загальноприйнятою методикою. Для обробки отриманих результатів використовували комп'ютерні програми "MI", "SW" (Україна) та "Spect Work" (Росія). Проводили візуальну оцінку, визначали зони інтересу, розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), ефективний нирковий плазмоток (ЕНП), час максимального накопичення та елімінації РФП, функціональну здатність паренхіми і секреторно-фільтраційну й екскреторну функції нирок.

Допплерографічне дослідження судин шиї проводили на апараті ALOKA SSD-5000 ProSound PHD (Японія). Методом дуплексного сканування лінійним датчиком у В-режимі з частотою від 7 до 13 МГц по правій та лівій передній поверхні шиї, в положенні пацієнта лежачи на спині проводили ультразвукографічне дослідження загальних сонних, внутрішніх сонних артерій в екстракраніальних сегментах і зовнішніх сонних артерій. У режимі «online» оцінювали хід сонних артерій, стан просвіту, кількісні та якісні показники кровотоку за даними доплерографії на ділянках, доступних для візуалізації.

Товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ) вимірювали в режимі «offline» на зображеннях досліджуваних артерій. ТІМ визначали на задній, віддаленій від датчика стінці судини і розраховували як відстань від межі поділу інтими з просвітом судини до межі між медією та адвентицією [Jourdan C., Wühl E., 2005].

Стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи вивчали методом радіоімунологічного аналізу на основі визначення активності плазматичного реніну як показника активності системи ренін-ангіотензин-І та активності альдостерону. Для цього використовували набори IMMUNOTECH angiotensin I renin RIA та IMMUNOTECH aldosterone RIA, (Чехія).

Рівень β 2-мікроглобуліну в крові та сечі хворих визначали методом радіоімунологічного конкурентного аналізу з використанням набору IMMUNOTECH β 2-microglobulin RIA, (Чехія).

Дослідження одонуклеотидних поліморфізмів генів з використанням полімеразної ланцюгової реакції і подальшим аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів проводили у відділі загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Проби крові брали в стерильних умовах у моновети, що містять 2,7 мл ЕДТА калієвої солі (антикоагулянт) ("Sarstedt", Німеччина). Забір букального епітелію виконували з використанням букальної щітки з наступним заморожуванням зразків і зберіганням при температурі -20°C . ДНК для генотипування екстрагували із зразків за допомогою наборів Isogene (Росія) відповідно до протоколу виробника. Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) з подальшим аналізом поліморфізму довжин

рестрикційних фрагментів використовували для визначення ОНП: промотор NOS3 (T-786→C), 7-й екзон NOS3 (Glu298→Asp), AGT (Met235→Thr) і AGTR1 (A1166→C), NPPB промотор (T-381→C), A2M 5'сплайс сайт екзона 18, A2M (Ple1000→Val), MMP9 (C-1562→T), LMP2 (Arg60→His) і LMP7 (Lys49→Gln), HIF1a екзон 12 (C1744→T), PPARG (Pro12→Ala), XRCCI (Arg399→Gln). Інсерційно-делеційні поліморфізми 4-го інтрону гена NOS3 та 16-го інтрону гена ACE визначали за Wang X.L. та співавт., Evans A.E. та співавт. відповідно. Для виявлення MMP2 (C-1306→T) використовували алель-специфічну ПЛР. ПЛР в реальному часі і Taq-Man ПЛР були використані для дискримінації алелей в SNP PSMA6 (C-8→G) TaqMan® SNP пробірної C_11599359_10 та 7500 Fast ПЛР в реальному часі (Applied Biosystems, Foster City, США).

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням програм Statistica 6.0 і Excel 2007. При нормальному розподілі ознак використовували варіаційну статистику. Для порівняння кількісних змінних розраховували середнє значення вибірки та стандартне відхилення, застосовували t-критерій Стьюдента. З метою виділення дискретних клініко-функціональних груп хворих та встановлення зв'язаних показників використовували ієрархічний кластерний аналіз у вигляді деревоподібної кластеризації. Нульову гіпотезу перевіряли F-критерієм. Для порівняння якісних перемінних застосовували непараметричні методи, що ґрунтуються на розподілі різниці відмінностей. Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних значень, які виражали в кількісній шкалі, оцінювали за коефіцієнтом вибіркової кореляції.

Клінічні дані розраховані з метою нормального розподілу з використанням тесту Шапіро-Уїлк, припущення про рівність дисперсій проаналізовано тестом Levine з використанням SPSS вер. 17.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед дітей, які брали участь у дослідженні, більшість були хлопчики – 143 (76,8%), дівчаток – 43 (23,2%). Середній вік хлопчиків становив (14,3±1,3) року, дівчаток – (14,2±2,1) року.

Клінічні форми захворювання розподілились таким чином: 145 дітей з артеріальною гіпертензією, з яких у 79 осіб була САГ (57 хлопчиків, середній вік – 14,5 року ± 1,4 року; 22 дівчаток, середній вік – 14,2 року ± 1,7 року) та 66 дітей – ЛАГ (55 хлопчиків, середній вік – 14,4 року ± 1,4 року; 11 дівчаток, середній вік – 14,2 року ± 1,7 року). До групи контролю ввійшла 41 дитина (31 хлопчик, середній вік – 14,1 року ± 1,2 року; 10 дівчаток, середній вік – 13,9 року ± 1,5 року). Тобто розподіл за віком та статтю в основній і контрольній групах, а також в групах з різними клінічними формами достовірно не відрізнявся.

Встановлено, що з показників фізичного розвитку в досліджуваних групах відрізнявся індекс маси тіла (ІМТ). Так, в групі дітей із САГ ІМТ становив (24,6 ± 4,7) кг/м² і достовірно не відрізнявся порівняно з групою осіб з ЛАГ – (23,9 ± 3,7) кг/м², проте він був достовірно вищим порівняно з групою контролю – (21,3 ± 3,6) кг/м² (p<0,01).

У дітей з АГ найчастішими скаргами були: періодичний головний біль, характерний для обох груп – у 140 (96,6%); біль в ділянці серця – у 53 (36,6%), який дещо переважав у групі САГ – 35 (44,5%), у групі осіб з ЛАГ – у 18 (27,4%); швидка

втомлюваність – у 63 (43,5%) дітей; серцебиття – у 19 (13,1%); загальна слабкість – у 43 (29,7%); у групі дітей з ЛАГ – у 26 (39,5%); у групі осіб з САГ – 17 (21,6%).

Аналізуючи дані анамнезу захворювання, виявили, що у дітей із САГ тривалість захворювання частіше була до 1 року (46,8%) та 1-3 роки (34,1%), тоді як у дітей з ЛАГ – більше трьох років (44,2%). Отже, із збільшенням тривалості захворювання частіше спостерігалась ЛАГ порівняно із САГ, що може свідчити про більш ранній початок захворювання в групі дітей з ЛАГ.

Спадковість щодо кардіологічних захворювань була обтяженою у 41,4% дітей з АГ – у 35,2% осіб основної групи та частіше в групі дітей з ЛАГ.

Супутніми діагнозами у дітей основної групи були такі: дискінезія жовчовивідних шляхів (61,4%), ожиріння (19,3%), вторинна метаболічна кардіоміопатія (7,6%); в поодиноких випадках – нестабільність шийного відділу хребта.

За результатами загального аналізу крові у більшості дітей не виявлено відхилень показників від норми; підвищення рівня гемоглобіну відмічалось у 15,9%, незначний лімфоцитоз – у 9,7%. Дітей, у яких виявлено лейкоцитоз та підвищення ШОЕ не включали в дослідження. За результатами загального аналізу та бактеріологічного дослідження сечі у всіх пацієнтів основної та контрольної груп були нормальні показники. Дітей, у яких мали місце відхилення в загальному аналізі сечі, в дослідження не включали.

Аналіз результатів ЕКГ показав, що ЕКГ в нормі зареєстрована у 60 (41,4%) дітей, з них у групі осіб із САГ – у 31 (39,4%), у дітей з групи ЛАГ – у 29 (44,1%). Брадикардію відмічено у 10 (6,9%) дітей, з них у групі дітей із САГ у 2,8 раза рідше – у 3 (3,8%), у групі осіб з ЛАГ – у 7 (10,6%) дітей. Тахікардію виявлено у 20 (13,8%) дітей, з них у групі осіб із САГ дещо частіше – у 13 (16,5%), у групі дітей з ЛАГ – у 7 (10,6%). Помірну синусову аритмію спостерігали у 17 (11,7%) дітей, з них у групі осіб із САГ дещо частіше – у 10 (12,7%), у групі дітей з ЛАГ – у 7 (10,6%). Порушення провідності у вигляді неповної блокади ніжок пучка Гіса – у 20 (13,8%), з них у групі осіб із САГ в 3,6 раза рідше – у 5 (6,4%), у групі дітей з ЛАГ – у 15 (22,8%). Обмінні зміни в міокарді реєстрували у 38 (26,2%) дітей, з них у групі осіб із САГ дещо рідше – у 20 (25,4%), у групі дітей з ЛАГ – у 18 (27,4%).

При аналізі результатів УЗД органів черевної порожнини та нирок встановлено, що перегин жовчного міхура був у 38 (26,2%) дітей, з них у групі осіб із САГ в 2,1 раза частіше – у 27 (34,3%), у групі дітей з ЛАГ – у 11 (16,7%); ущільнення стінок жовчного міхура зареєстровано лише у дітей із САГ – у 10 (12,7%); невеликий нефроптоз визначали у групі осіб з ЛАГ – у 7 (10,6%). Дітей з іншими змінами в нирках в дослідження не включали.

За результатами ДМАТ встановлено суттєву різницю в показниках середньодобового та середньоденного систолічного АТ, індексу часу САТ між групами хворих із САГ, ЛАГ та контрольною групою. Так, у дітей із САГ відмічали достовірне збільшення показника середньодобового систолічного АТ (133,1 мм рт.ст. \pm 7,8 мм рт.ст.) та пульсового (60,7 мм рт.ст. \pm 9,8 мм рт.ст.) АТ при відносно незначному підвищенні середньодобового діастолічного АТ (72,4 мм рт.ст. \pm 9,0 мм рт.ст.) порівняно із пацієнтами з ЛАГ (122,3 мм рт.ст. \pm 4,1 мм рт.ст., 54,4 мм рт.ст. \pm 5,8 мм рт.ст. та 67,9 мм рт.ст. \pm 6,1 мм рт.ст. відповідно) і групою

контролю (115,9 мм рт.ст. \pm 5,1 мм рт.ст., 50,2 мм рт.ст. \pm 5,5 мм рт.ст. та 67,9 мм рт.ст. \pm 6,1 мм рт.ст. відповідно). При цьому в групі дітей з АГ зазначені показники достовірно частіше реєстрували в осіб із САГ проти групи пацієнтів з ЛАГ. Також встановлено достовірну різницю при порівнянні показника денного індексу часу у дітей з АГ та групою контролю: в групі дітей із САГ цей показник становив (68,5 \pm 11,6)% та перевищував в 2,5 раза показник в групі осіб з ЛАГ (31,4 \pm 4,7)%. При порівнянні показників середньоденного та середньонічного систолічного і діастолічного АТ встановлено частіше збільшення середньоденних величин у пацієнтів з АГ порівняно з групою контролю. При цьому підвищення середньоденних показників було більшим порівняно із середньонічними, що вказує на первинний характер АГ.

За результатами доплерографії судини шиї у всіх дітей в дослідженні були розташовані в типовому місці та не мали будь-яких механічних впливів з боку оточуючих тканин. Діаметр зовнішньої сонної артерії в систолу та діастолу у дітей із САГ, ЛАГ та в групі контролю достовірно не відрізнялися і були в межах норми відповідно (5,45 \pm 0,87) мм, (5,34 \pm 0,95) мм та (5,18 \pm 0,49) мм. Діаметр зовнішньої та внутрішньої сонних артерій теж суттєво не відрізнялися в групах хворих і контрольній та відповідали даним літератури. Показники ТІМ у хворих із САГ та ЛАГ суттєво не відрізнялися між собою – (0,71 \pm 0,14) мм та (0,71 \pm 0,09) мм, проте були достовірно вищими, ніж в групі контролю – (0,45 \pm 0,06) мм, ($p < 0,001$), що стало одним з прогностичних критеріїв ураження судин як органа-мішені. Доведено, що значення ТІМ 0,55-0,65 мм свідчить про перебіг первинної АГ помірної тяжкості; більше 0,65 мм - тяжкий перебіг, що вказує на раннє ремоделювання судинної стінки внаслідок підвищеного АТ.

Швидкісні показники (пікова систолічна, кінцева діастолічна і середня швидкість) суттєво не відрізнялися в усіх групах дітей; пульсаційний індекс та індекс резистентності також не мали достовірних відмінностей. Отже, за даними досліджень ці величини не мають достовірної діагностичної цінності у дітей з АГ.

Згідно досліджень, проведено кореляційний аналіз показників ДМАТ та доплерографії судин шиї у дітей з АГ і встановлено позитивний достовірний кореляційний зв'язок між величинами середньонічного систолічного АТ та систолічним діаметром загальної сонної артерії ($r=0,55$, $p < 0,05$), а також середньонічного систолічного АТ і ТІМ загальної сонної артерії ($r=0,52$, $p < 0,05$). Отримані данні свідчать про значний вплив довготривалого підвищеного АТ на ремоделювання судинної стінки з можливим подальшим розвитком незворотних змін.

Для первинної оцінки фільтраційної та екскреторної функцій нирок у 18 пацієнтів з АГ проведено ДРСГ з гломерулотропним РФП ^{99m}Tc -ДТПО (діетилентріамінпентаоцет), який після внутрішньовенного введення виводиться з крові за рахунок клубочкової фільтрації та виходу в екстрацелюлярний простір. За результатами дослідження встановлено, що лише у 5,5% хворих показники ДРСГ відповідали нормі. У 72,2% хворих були порушення екскреторної (ЕФ), а 50,0% – фільтраційної (ФФ) функції. У 22,2% хворих відмічено різного рівня ізольоване симетричне зниження ФФ нирок, у 11,1% – поєднане симетричне порушення обох

функцій, у 16,6% хворих – поєднання зниження ФФ і одностороннього зниження ЕФ.

Для поглибленого дослідження ЕФ нирок було проведено ДРСГ з тубулотропним РФП ^{99m}Tc -МАГ-3 (S-бензоілмеркаптоацетилтригліцин), який швидко виводиться з кровоносного русла, екскретуючись звитими каналцями нирок, а потім – з організму. Встановлено такі особливості: у 20% дітей з АГ виявлено опущення однієї нирки, у 26,9% дітей основної та у 14,3% контрольної групи візуалізуються розширені лоханки. Загальний час максимального накопичення РФП в основній групі достовірно вищий ($5,19 \text{ хв} \pm 2,14 \text{ хв}$), ніж в контрольній ($3,82 \text{ хв} \pm 1,41 \text{ хв}$), $p < 0,05$, що вказує на уповільнення накопичення РФП нирками дітей основної групи. Загальний час напіввиведення ($T_{1/2\text{max}}$) РФП у дітей основної групи ($13,85 \text{ хв} \pm 4,17 \text{ хв}$) був достовірно більшим, ніж показники контрольної групи ($10,36 \text{ хв} \pm 3,01 \text{ хв}$), $p < 0,05$, що підтверджує порушення екскреторної функції у дітей, хворих на АГ. Відсоток елімінації препарату до 20 хв дослідження достовірно знижений в осіб з АГ ($64,57 \pm 14,34$, $p < 0,05$), тоді як у контрольній групі він відповідав нормі ($74,14 \pm 12,63$). Нормальний тип ренографічної кривої визначали лише у 38,5% дітей основної групи порівняно з контрольною групою – 85,8% дітей. Слід зазначити, що у хворих з АГ паренхіматозний тип однієї та обох нирок діагностували у 53,8%, ($p < 0,05$), в контрольній – у 7,1%. Рефлюксий тип кривої спостерігали тільки у 7,7% дітей основної групи, що може свідчити про провокуючий вплив АГ на виникнення уродинамічних змін в нирках.

За результатами реносцинтиграфії з РФП ^{99m}Tc -ДМСО встановлено, що у дітей із САГ були суттєві відмінності порівняно з групою осіб з ЛАГ. Так, час венозної фази ниркового кровотоку достовірно подовжений у групі дітей із САГ порівняно з хворими з ЛАГ і становив ($9,7 \pm 1,5$) с проти ($8,3 \pm 1,6$) с, $p < 0,05$, що вище за нормативні показники у дітей із САГ на 20%, а в групі осіб з ЛАГ майже на 5%. У 29,4% хворих із САГ визначено дифузно нерівномірний розподіл РФП, тоді як в групі з ЛАГ – лише у 18,2%. Швидкість включення РФП була помірно зниженою у 58,8% пацієнтів із САГ та у 72,2% з ЛАГ, а швидкість очищення крові від РФП більшою у дітей із САГ - у 64,7%, проти 18,2% з ЛАГ, ($p < 0,05$). Уповільнення венозної фази визначено у 81,8% хворих із САГ, що достовірно більше порівняно з хворими з ЛАГ - 36,3%, ($p < 0,05$). Кількість функціонуючої паренхіми була достатньою у 76,5% дітей із САГ та у 90,9% дітей з ЛАГ, а її функціональна активність була помірно зниженою у 88,3 і 81,8% хворих відповідно, що може свідчити про гіпертензивні зміни в нирках як органі-мішені.

Згідно з результатами досліджень встановлено, що рівень ангіотензину-І та альдостерону у дітей основної групи в середньому достовірно вищий, ніж у дітей контрольної групи, що вказує на активацію у них ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Встановлено, що в плазмі крові рівень β 2-мікроглобуліну у більшості дітей (87,2%) з АГ не перевищував норму та суттєво не відрізнявся від показника дітей контрольної групи - ($1,78 \pm 0,92$) мг/л і ($1,96 \pm 0,88$) мг/л відповідно, що свідчить про відсутність у них органічного ураження клубочків нирок. Нормальний рівень β 2-мікроглобуліну в сечі як у хворих з АГ, так і в групі контролю ($0,10 \pm 0,12$) мг/л та ($0,14 \pm 0,12$) мг/л відповідно, підтверджує відсутність органічного ураження у них

тубулярного апарату нирок, що розцінено нами як відсутність первинного морфологічного ураження нирок.

Загальний аналіз отриманих даних показав, що виражених морфологічних змін в нирках як органа-мішені у дітей з АГ при незначній тривалості захворювання (3,3 року \pm 2,0 року) немає. Разом з тим, результати функціональних змін в нирках в осіб з АГ порівняно з контрольною групою дозволяють визначити ступінь ризику ураження та сформувати відповідні групи спостереження (таблиця).

Показники ступеня ризику ураження нирок як органа-мішені у хворих з артеріальною гіпертензією

Показник Ризик	Функція нирок за даними ДРСГ	Тип ренографічної кривої	Рівень альдостерону, ангіотензину	Рівень β 2-мікроглобуліну
Низький	Не порушена або незначно знижена ЕФ однієї нирки	Нормальний	Норма	Норма
Середній	Помірне двостороннє зниження ЕФ	Паренхіматозний	Верхня межа норми	Верхня межа норми
Високий	Знижені ЕФ та ФФ	Рефлюксний	Підвищений	Підвищений

Як видно з таблиці, низький ризик ураження нирок визначається у хворих з АГ, у яких згідно з ДРСГ спостерігаються незначні односторонні відхилення показників екскреторної функції, при цьому рівень ангіотензину, альдостерону та β 2-мікроглобуліну залишається в межах норми; такі пацієнти можуть становити групу спостереження.

Середній ризик встановлюється у дітей з АГ з двостороннім значним порушенням ЕФ, паренхіматозним типом ренографічної кривої та показниками РААС і β 2-мікроглобуліну верхній межі норми. Високий ризик ураження нирок спостерігається у хворих із значним ураження ЕФ та ФФ, рефлюксним типом ренографічної кривої та показниками РААС і β 2-мікроглобуліну вищим за норми.

Генетичну схильність вважають сильним і необхідним фоном для впливу факторів навколишнього середовища, несприятливе поєднання яких може призвести до виникнення та прогресування мультигенних захворювань, у тому числі АГ. В дослідження включено дітей з діагнозом АГ за результатами ДМАТ у віці від 9 до 17 років (145 осіб). Контрольну групу становили 144 клінічно здорові дитини, у яких, за результатами опитування, даних анамнезу, електрокардіографії і методом разових вимірювань АТ, було виключено серцево-судинну патологію.

За результатами частотного поліморфізму одиничних нуклеотидів (ОНП) в групах генів, залучених в регуляцію судинного тонуусу (NOS3, AGT, ACE, AGTR1, NPPB), а також зовнішньоклітинний (A2M, MMP2, MMP9) та внутрішньоклітинний (LMP2, LMP7, PSMA6) протеоліз, відповідь на гіпоксію (HIF1A), обмін речовин (PPARG) та репарацію ДНК (XRCC1) у дітей з АГ і пацієнтів з нормальним АТ визначено такі особливості. Шляхом комплексного мультифакторіального

статистичного аналізу з використанням алгоритму random forest («дерева рішень») встановлено, що MMP9 є найбільш важливим показником, далі ОНП 7-го екзону NOS3 (Glu₂₉₈→Asp), потім ОНП промотора NOS3 (T⁷⁸⁶→C) та AGTR1 (A¹¹⁶⁶→C) (рис. 1).

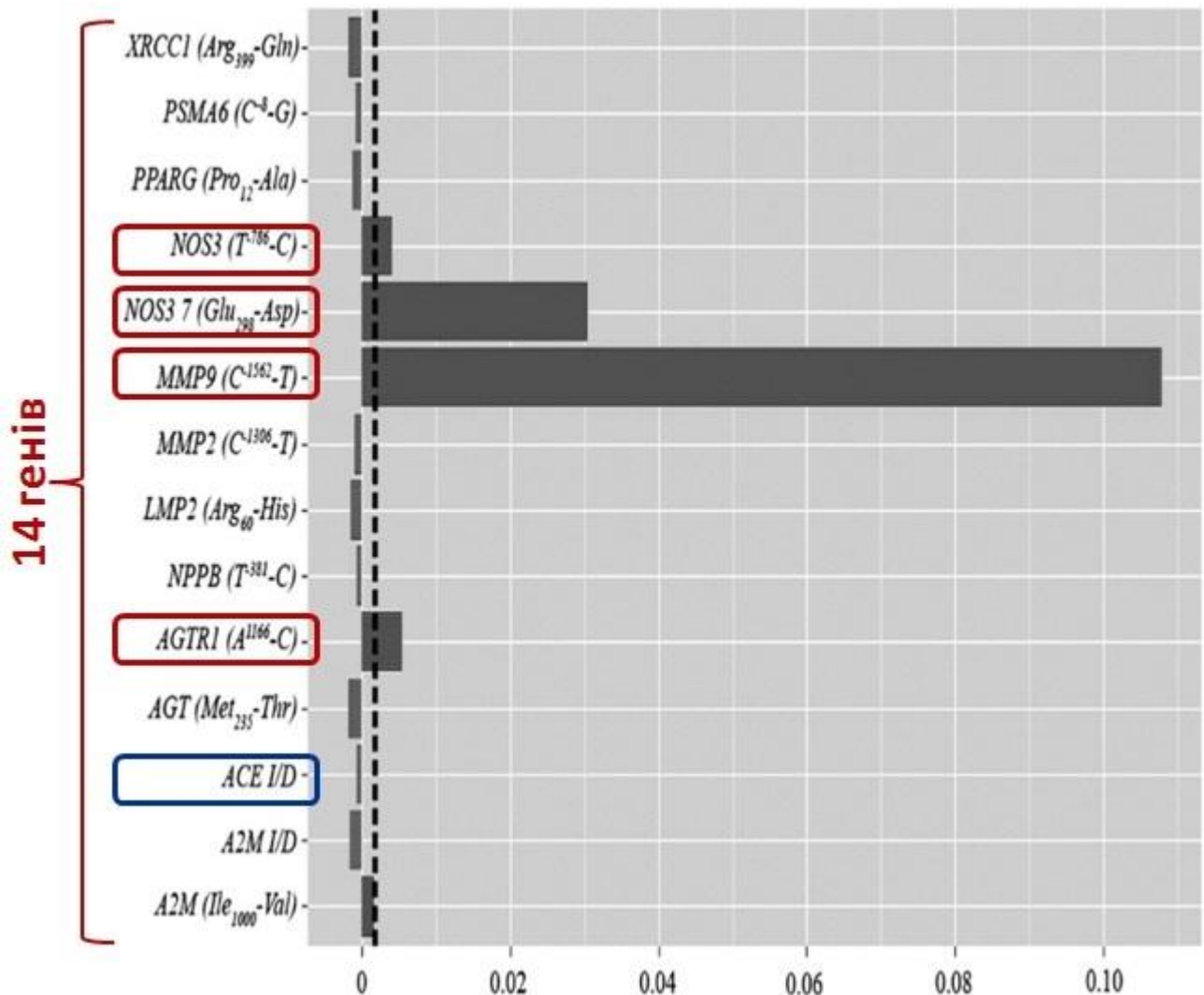


Рис.1 Аналіз Random forest з графічним зображенням значення індексу 14 проаналізованих поліморфізмів

Для визначення основних ефектів чотирьох найбільш важливих поліморфізмів, обраних за аналізом Random forest, та визначення генотипів, пов'язаних з підвищеним / знизеним ризиком розвитку АГ, шляхом бінарної логістичної регресії виявлено, що генотип С/Т MMP9 (С-1562→Т) пов'язаний з 7,6-кратним збільшенням ризику розвитку АГ (ВШ = 7,579; 95% ДІ - 2,390 - 24,033), а генотип Glu / Asp 7-го екзон NOS3 (Glu₂₉₈→Asp) пов'язаний з 5,5-кратним зниження ризику розвитку АГ (ВШ = 0,182; 95% ДІ - 0,052 - 0,643).

При дослідженні ефектів взаємодії зазначених поліморфізмів з використанням непараметричного підходу MDR, відмічено, що MMP9 (С-1562→Т) та 7 екзон NOS3 (Glu₂₉₈→Asp) мають дуже слабкий ефект взаємодії і є двома незалежними основними ефектами, як і встановлено логістичною регресією.

За результатами генотипування промотора NOS3 (Т-786→С) відмічено, що в групі контролю не було пацієнтів, у яких визначали прогностично несприятливий

генотип С/С промотера NOS3 (Т-786→С), а в групах хворих із САГ та ЛАГ його виявлено відповідно у 11,4 та 19,7%, що узгоджується з даними літератури при дослідженні дорослих. Також встановлено, що протективний генотип Т/Т промотера NOS3 (Т-786→С) достовірно частіше зустрічається в групі осіб з ЛАГ (56,1%), ніж із САГ (38,0%), $p < 0,05$ (рис. 2).

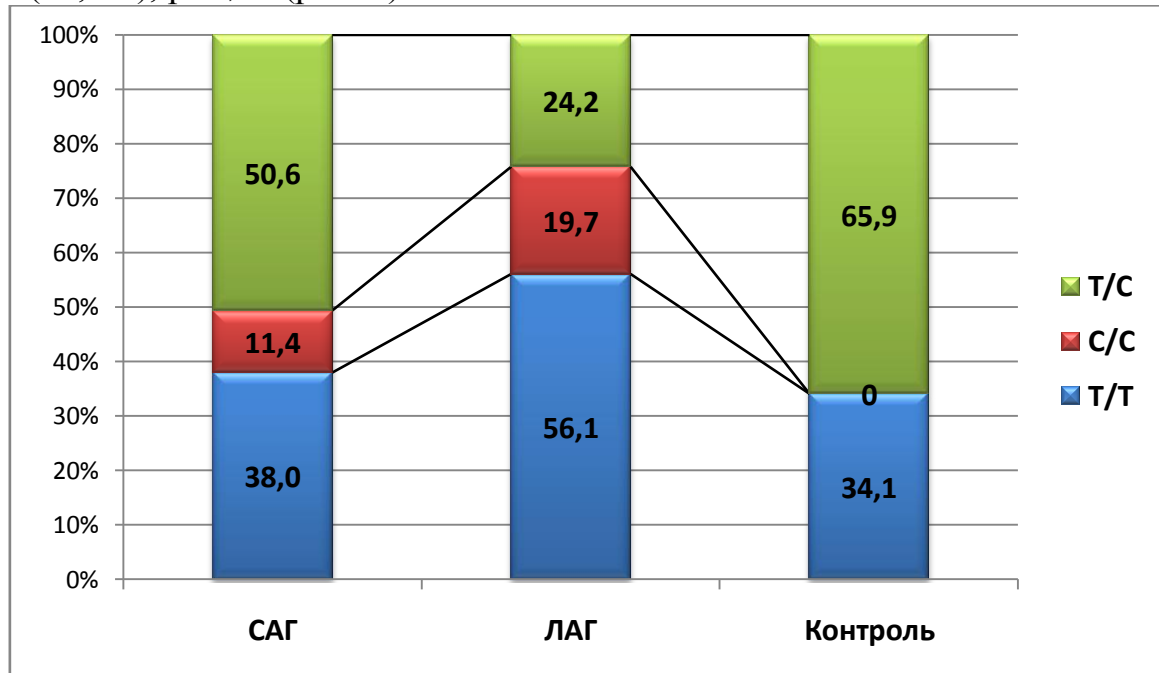


Рис. 2. Результати поширення різних генотипів промотера NOS3 серед дітей з артеріальною гіпертензією та в групі контролю

Аналіз ролі однонуклеотидного поліморфізму як основи патогенезу АГ, на нашу думку, є не досить інформативним через мультигенний характер цієї патології. Тільки комплексна оцінка різних варіабельних генів може дати відповідь про ендогенну схильність до хвороби в поєднанні з факторами навколишнього середовища.

Узагальнюючи результати проведених досліджень, з метою виявлення найбільш важливих з них щодо прогнозу, ми провели кореляційний аналіз показників, які максимально відрізнялися в групах хворих дітей та в контрольній. Встановлено такі позитивні кореляційні зв'язки: між денним індексом часу систолічного АТ за даними ДМАТ з часом венозної фази ниркового кровотоку за даними реносцинтиграфії з ^{99m}Tc -ДМСА ($r=0,384$, $p < 0,01$); між середньонічним систолічним АТ та товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії ($r=0,52$, $p < 0,05$) і між показниками середньонічного систолічного АТ та систолічним діаметром загальної сонної артерії ($r=0,55$, $p < 0,05$) за даними доплерографії судин шиї, що підтверджує взаємозв'язок ураження різних органів-мішеней у дітей з первинною АГ.

За даними ієрархічного кластерного аналізу, проведеного на підставі результатів досліджень (клінічна характеристика хворих, добове моніторування АТ, реносцинтиграфія, доплерографія судин шиї) і виконаного за програмою SPSS 17.0, встановлено групи ризику ураження органів-мішеней та розроблено прогностичні критерії їх ураження у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

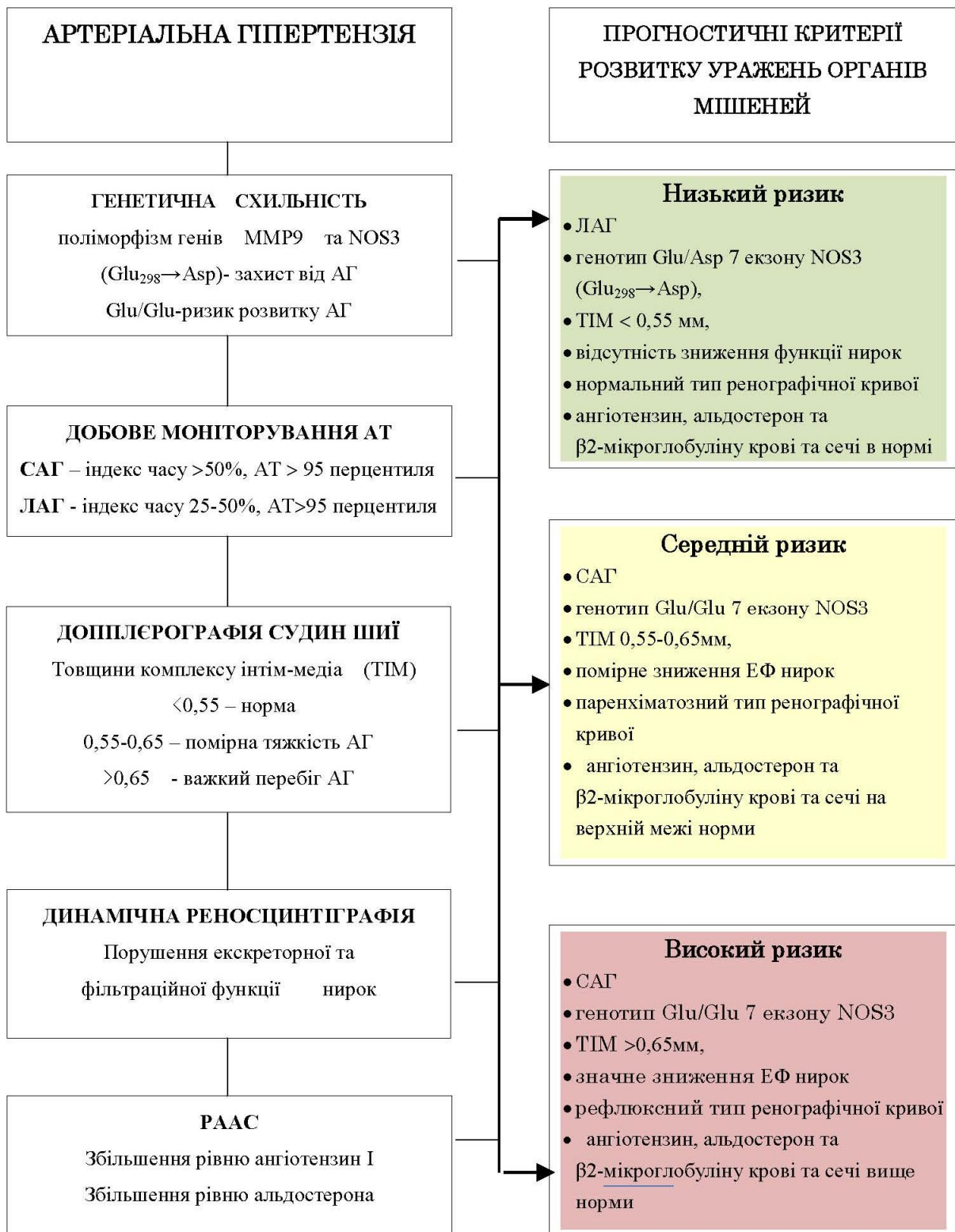


Рис. 3. Прогностичні критерії ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією

Отже, пацієнти з лабільною артеріальною гіпертензією мають низький ризик ураження органів-мішеней, який згідно з розробленим алгоритмом (рис. 3) встановлюють дітям, у яких визначається генотип Glu/Asp 7 екзону NOS3 (Glu298→Asp), товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, за даними доплерографії, становить менше 0,55 мм, визначається відсутність зниження функції нирок та нормальний тип ренографічної кривої з нормальними показниками ангіотензину, альдостерону та β 2-мікроглобуліну крові та сечі, що потребують спостереження лікаря.

Хворих зі стабільною артеріальною гіпертензією розподілено на дві групи: із середнім та високим ризиком ураження органів-мішеней. Середній ризик ураження органів-мішеней у хворих з первинною артеріальною гіпертензією згідно з розробленим алгоритмом (рис. 3) встановлюють дітям, у яких товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, за даними доплерографії, становить від 0,55 до 0,65 мм, визначається помірне зниження екскреторної функції нирок та паренхіматозний тип ренографічної кривої, з показниками ангіотензину, альдостерону та β 2-мікроглобуліну крові і сечі на верхній межі норми, що потребує відповідної терапевтичної корекції.

Високий ризик ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією згідно з розробленим алгоритмом (рис. 3) встановлюється, якщо визначається генотип Glu/Glu 7-го екзону NOS3 (Glu298→Asp), товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, за даними доплерографії, перевищує 0,65 мм, та виявляється значне зниження екскреторної та фільтраційної функції нирок з можливим рефлюксним типом ренографічної кривої та показниками ангіотензину, альдостерону та β 2-мікроглобуліну крові та сечі вище норми, що потребує своєчасного використання в комплексному лікуванні адекватних лікарських засобів.

ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на численні дослідження, первинна артеріальна гіпертензія є актуальною проблемою дитячої кардіології. На сьогодні недостатньо уваги приділяється належному виявленню ураження органів-мішеней у дітей із зазначеною патологією. Тому оптимізація діагностики первинної артеріальної гіпертензії у дітей шляхом встановлення маркерів раннього ураження органів-мішеней, розробка яких сприяє своєчасній корекції та сприятливому прогнозу перебігу захворювання, є важливим завданням сучасної педіатрії.

2. У 84,6% дітей з первинною АГ навіть за відсутності клінічних проявів та даних загальних лабораторно-інструментальних методів виявлено ураження нирок як органа-мішені, що проявляється у порушенні їх функціонального стану, тоді як нормальний рівень β 2-мікроглобуліну в крові та сечі хворих з первинною АГ у більшості дітей (87,2%) вказує на відсутність морфологічних змін та первинного органічного ураження клубочків і каналців нирок.

3. Під час дослідження нирок як органів-мішеней у дітей з первинною АГ при середній тривалості захворювання ($3,3 \pm 2,0$) року у 84,6% діагностуються порушення фільтраційної та екскреторної функції, що виявляється при проведенні динамічної реносцинтиграфії з радіофармпрепаратом ^{99m}Tc -ДТПО та визначається достовірним збільшенням часу накопичення радіофармпрепарату ($5,19 \text{ хв} \pm 2,14 \text{ хв}$), збільшенням періоду напіввиведення ($13,85 \text{ хв} \pm 4,17 \text{ хв}$) та зменшенням відсотка елімінації

радіофармпрепарату до 20-ї хвилини дослідження ($64,57 \pm 14,34$) за даними ДРСГ ^{99m}Tc -МАГ-3, а також збільшенням часу венозної фази ниркового кровотоку до ($9,7 \pm 1,5$) с та зниженням функціональної активності паренхіми у 88,3% хворих зі збереженням її кількості за даними реносцинтиграфії з ^{99m}Tc -ДМСА.

4. Аналіз стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у дітей з первинною АГ показав підвищення в 2 рази рівнів ангіотензину-I – ($3,27 \pm 4,31$) нг/мл/год та альдостерону – ($202,14 \pm 160,52$) пг/мл в порівнянні з дітьми контрольної групи – відповідно ($1,64 \pm 1,44$) нг/мл/год та ($74,04 \pm 62,67$) пг/мл, що підтверджує ранню активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у дітей з підвищеним АТ та її участь у патогенезі захворювання.

5. За результатами проведеної доплерографії судин ший як органа-мішені, у дітей з первинною АГ встановлено, що найбільше значення має дослідження товщини комплексу інтима-медіа; у цих пацієнтів середні значення становили ($0,71 \pm 0,14$) мм проти ($0,45 \pm 0,06$) мм, ($p < 0,001$) в контрольній групі. Доведено, що значення ТІМ 0,55-0,65 мм свідчить про перебіг первинної АГ помірної тяжкості, більше 0,65 мм – тяжкий перебіг, що вказує на раннє ремоделювання судинної стінки внаслідок підвищеного артеріального тиску.

6. За даними генетичного дослідження шляхом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів встановлено, що найбільш сильним та незалежним предиктором розвитку первинної АГ у дітей є однонуклеотидний поліморфізм генів MMP9 (C-1562→T), що визначає зовнішньоклітинний протеоліз, та поліморфізм 7-го екзону NOS3 (Glu298→Asp). Встановлено, що генотип Glu/Asp 7-го екзону NOS3 має захисний ефект розвитку первинної АГ і визначається у 1/3 хворих, а генотип Glu/Glu 7-го екзону NOS3, який виявлено у 52,5%, сприяє підвищенню артеріального тиску, що під впливом провокуючих факторів та несприятливого генотипу C/C промотера NOS3 (T-786→C), який визначається тільки у хворих, вірогідно призводить до реалізації АГ.

7. Встановлено позитивні кореляційні зв'язки: між денним індексом часу систолічного артеріального тиску за даними добового моніторингу АТ з часом венозної фази ниркового кровотоку за даними реносцинтиграфії з ^{99m}Tc -ДМСА ($r=0,384$, $p < 0,01$); між середньонічним систолічним артеріальним тиском та товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії ($r=0,52$, $p < 0,05$) та між показниками середньонічного систолічного артеріального тиску та систолічним діаметром загальної сонної артерії ($r=0,55$, $p < 0,05$) за даними доплерографії судин ший, що підтверджує взаємозв'язок ураження різних органів-мішеней у дітей з первинною АГ. Деталізований ієрархічний кластерний аналіз дозволив обґрунтувати розподіл пацієнтів з різними формами артеріальної гіпертензії за ступенем ризику ураження органів-мішеней.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Низький ризик ураження органів-мішеней у хворих з первинною АГ згідно розробленого алгоритму (рис 3) встановлюють дітям з лабільною артеріальною гіпертензією, у яких визначається генотип Glu/Asp 7-го екзону NOS3 (Glu298→Asp), товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, за даними

доплерографії, становить менше 0,55 мм, визначається відсутність зниження функції нирок та нормальний тип ренографічної кривої з нормальними показниками ангіотензину, альдостерону та β 2-мікроглобуліну крові та сечі, що потребують спостереження лікаря.

2. Середній ризик ураження органів-мішеней у хворих з первинною АГ згідно розробленого алгоритму (рис 3) встановлюють дітям з стабільною артеріальною гіпертензією якщо визначається генотип Glu/Glu 7-го екзону NOS3 (Glu298→Asp), у яких товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, за даними доплерографії, становить від 0,55 до 0,65 мм, визначається помірне зниження екскреторної функції нирок та паренхіматозний тип ренографічної кривої, з показниками ангіотензину, альдостерону та β 2-мікроглобуліну крові та сечі на верхній межі норми, що потребує відповідної терапевтичної корекції.

3. Високий ризик ураження органів-мішеней при первинній АГ у дітей із САГ згідно розробленого алгоритму (рис 3) встановлюється, якщо визначається генотип Glu/Glu 7-го екзону NOS3 (Glu298→Asp), товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, за даними доплерографії, перевищує 0,65 мм, та виявляється значне зниження екскреторної та фільтраційної функції нирок з можливим рефлюксним типом ренографічної кривої та показниками ангіотензину, альдостерону та β 2-мікроглобуліну крові та сечі вище норми та потребує своєчасного використання в комплексному лікуванні адекватних лікарських засобів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії у дітей з артеріальною гіпертензією // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. - №1 (79). - С. 90-92 (Співавт.: Мандрика Ю.Р., Хайтович М.В., Місюра Л.І.) Обрав напрям дослідження, провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку матеріалу, дійшов висновків, підготував матеріал до друку.

2. Особливості морфологічного та функціонального стану нирок як органа-мішені у дітей з артеріальною гіпертензією // Проблеми клінічної педіатрії. – 2014. - № 3 (25). – С. 57-64. (Співавт.: В.Г. Майданник, І.О. Мітюряєва, М.В. Хайтович, В.Ю. Кундін). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку матеріалу, дійшов висновків, підготував матеріал до друку.

3. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms // Фізіологічний журнал. – 2013.- Т 59. №6.- С. 12-24. (Співавт.: S.V. Goncharov, V.L. Gurianova, D.O. Stroy, T.I. Drevytska, S.P. Kaplinskii, E.A. Nastenko, M. Litvinenko, M.V. Khaitovych, O.O. Moibenko, V.E. Dosenko). Провів клінічну частину дослідження, анкетування, статистичну обробку, написав розділи.

4. Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків: Методичні рекомендації // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 6, №1. – С. 109-127. (Співавт.: В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Л.П. Глебова, Л.І. Місюра, Е.С. Суходольська, Т.П. Прохорович). Провів дослідження, зібрав та проаналізував результати, написав розділи.

5. Ендотеліальна дисфункція у дітей з первинною артеріальною гіпертензією // Збірник доповідей наукового симпозиуму «Артеріальна гіпертензія у підлітків: Проблеми та перспективи» (м. Харків, 23 березня 2011 р).- 2011.- С.58-64.

(Співавт.: В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, В.Є. Досенко, Є.А. Бурлака). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку, написав розділи.

6. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. - №2. – С. 28-37. (Співавт.: М.В. Хайтович, О.О. Гордок, В.Є. Досенко, Н.М. Кухта, Л.І. Місюра). Обрав напрям дослідження, провів клінічну частину дослідження, провів статистичну обробку матеріалу, дійшов висновків, підготував матеріал до друку.

7. Распространенность артериальной гипертензии среди детей и подростков. // Сборник материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва – 2008. – С. 202-203. (Співавт.: В.Г. Майданник, Н.В. Хайтович, В.В. Бычков, Н.Н. Кухта, Э.С. Суходольская, А.Е. Сологуб, Е.А. Дмитриева, Е.И. Рубцова). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку, підготував матеріал до друку.

8. Діагностика та лікування первинної артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків: Методичні рекомендації. Київ – 2006. – 43 с. (Співавт.: В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Л.І. Місюра, Є.А. Бурлака, Е.С. Суходольська). Провів дослідження, зібрав та проаналізував результати, підготував розділи.

9. Маркери метаболічного синдрому у дітей та підлітків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. - №2. – С. 37-41. (Співавт.: О.В. Кожухар, М.В. Хайтович). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку матеріалу, підготував матеріал до друку.

10. Сучасні ефективні методики лікування вегетативних дисфункцій за гіпертензивним типом у дітей // Современная педиатрия. – 2013. - № 4 (52). – С. 129-134 (Співавт.: В.Г. Майданник, І.О. Мітюряєва, Н.М. Кухта, М.Б. Мойсієнко). Провів клінічну частину дослідження, анкетування, статистичну обробку, написав розділи.

11. Нові можливості у лікуванні гіпотензивних станів у дітей // Современная педиатрия. – 2013. - № 4 (52). – С. 142-148 (Співавт.: В.Г. Майданник, І.О. Мітюряєва, Н.М. Кухта, М.Б. Мойсієнко). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку, написав розділи.

12. Показники доплерографії судин шиї у дітей з первинною артеріальною гіпертензією // Сучасні проблеми клінічної педіатрії. Матеріали IV Конгресу педіатрів України (Київ, 17-19 жовтня 2007 р). К. - 2007.-№4.-С.61.

13. Функціональне значення поліморфізмів GLU298ASP 7-го екзону гена NOS3, A1166C гена ATR1 та PRO12ALA гена PPARG2 у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 8, №1. – С 51. (Співавт.: В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, С.В. Гончаров, С.В. Каплінський, В.Є. Досенко, Л.І. Місюра, А.Е. Дегтярьова, М.В. Медведєв, Н.М. Кухта). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку, написав розділи.

14. Прогностичні критерії ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 8, №1. – С. 97-98 (Співавт.: І.О. Мітюряєва, А.В. Гнилокурєнко, С.М. Демчук, О.О. Степанова, Д.В. Гарбуз). Обрав напрям дослідження, провів клінічну частину дослідження, провів статистичну обробку матеріалу, зробив висновки, підготував матеріал до друку.

15. Показатели доплерографии сосудов шеи у детей с артериальной гипертензией // Сборник материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М. 2008. – С. 203-204. (Співавт.: В.Г. Майданник, Н.В. Хайтович, В.Е. Досенко). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку, підготував матеріал до друку.

16. Фильтрационная и экскреторная функция почек у детей с артериальной гипертензией // Сборник материалов X Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М. 2006. – С. 286. (Співавт.: В.Ю. Кундин, Н.В. Хайтович). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку, підготував матеріал до друку.

17. Функциональное состояние паренхимы почек у детей с артериальной гипертензией по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -ДМСА Фильтрационная и экскреторная функция почек у детей с артериальной гипертензией // Сборник материалов X Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М. 2006. – С. 313. (Співавт.: В.Ю. Кундин, Н.В. Хайтович). Провів клінічну частину дослідження, статистичну обробку, підготував матеріал до друку.

18. Патент на корисну модель «Спосіб оцінки тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії у підлітків». Патент України № 55969; Майданник В.Г., Хайтович М.В., Терлецький Р.В. Провів дослідження, зібрав та проаналізував результати, підготував бюлетень.

19. Патент на корисну модель «Спосіб діагностики артеріальної гіпертензії у підлітків із надлишковою масою тіла». Патент України № 90902; Майданник В.Г., Хайтович М.В., Терлецький Р.В. Провів дослідження, зібрав та проаналізував результати, підготував бюлетень.

20. Патент на корисну модель «Спосіб лікування вегетативних дисфункцій за гіпертензивним типом у дітей». Патент України № 84718; Майданник В.Г., Мітюряєва-Корнійко І.О., Кухта Н.М., Мойсієнко М.Б., Терлецький Р.В. Провів дослідження, зібрав та проаналізував результати, підготував матеріали для бюлетеня.

АНОТАЦІЯ

Терлецький Р.В. Клініко-інструментальна характеристика та прогнозування ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - «Педіатрія». - Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2015.

Дисертація присвячена оптимізації діагностики та прогнозування ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією. Наведено результати клінічних, лабораторних, інструментальних та генетичних методів дослідження, проведених у 145 хворих з первинною артеріальною гіпертензією. Вивчено генетичні передумови, особливості початку та перебігу захворювання, добовий профіль артеріального тиску в різних клінічних групах. Встановлено, що найбільш сильним та незалежним предиктором розвитку первинної АГ у дітей є одонуклеотидний поліморфізм генів MMP9 (C-1562→T) і поліморфізм 7-го екзону NOS3 (Glu298→Asp). Визначено функціональні зміни при первинній артеріальній

гіпертензії в органах-мішенях за відсутності в них первинної органічної патології. Вперше з'ясовано особливості функціонування та стану паренхіми нирок як органа-мішені у дітей з первинною артеріальною гіпертензією, що проявляється у порушенні фільтраційної та екскреторної функцій, збільшенням часу венозної фази ниркового кровотоку і зниженні функціональної активності паренхіми із збереженням її функціонуючої кількості. Вперше вивчені особливості будови і кровотоку судин шії як органа-мішені у дітей з первинною артеріальною гіпертензією шляхом проведення доплерографії. Встановлено, що найбільше значення має дослідження товщини комплексу інтима-медіа, яке вказує на ранне ремоделювання судинної стінки внаслідок підвищеного артеріального тиску; розроблено критерії його оцінки для визначення ступеня тяжкості перебігу захворювання. Обґрунтовано доцільність розподілу хворих з первинною артеріальною гіпертензією за ступенем ризику ураження органів-мішеней відповідно до визначених показників, встановлених як маркери їх раннього пошкодження.

Ключові слова: первинна артеріальна гіпертензія, органи-мішені, генотипування, доплерографія судин шії.

АННОТАЦІЯ

Терлецкий Р.В. Клинико-инструментальная характеристика и прогнозирование поражения органов-мишеней у детей с первичной артериальной гипертензией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - «Педиатрия». - Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 2015.

Диссертация посвящена оптимизации диагностики и прогнозирования поражения органов-мишеней у детей с первичной артериальной гипертензией. Представлены результаты клинических, лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования, проведенных у 145 больных первичной артериальной гипертензией. Изучены генетические предпосылки, особенности возникновения и течения заболевания, суточный профиль артериального давления в различных клинических группах. Установлено, что наиболее сильным и независимым предиктором развития первичной АГ у детей является однонуклеотидный полиморфизм генов MMP9 (С-1562→Т) и полиморфизм 7-го экзона NOS3 (Glu298 → Asp). Определены функциональные изменения при первичной артериальной гипертензии в органах-мишенях при отсутствии в них первичной органической патологии. Впервые выяснены особенности функционирования и состояния паренхимы почек как органа-мишени у детей с первичной артериальной гипертензией, которые проявляются нарушением фильтрационной и экскреторной функций, увеличением времени венозной фазы почечного кровотока и снижением функциональной активности паренхимы с сохранением ее функционирующего количества. Впервые изучены особенности строения и кровотока сосудов шеи как органа-мишени у детей с первичной артериальной гипертензией путем проведения доплерографии. Установлено, что наибольшее значение имеет исследование толщины комплекса интима-медиа,

которое указывает на раннее ремоделирование сосудистой стенки вследствие повышенного артериального давления; разработаны критерии его оценки для определения степени тяжести заболевания. Обоснована целесообразность распределения больных с первичной артериальной гипертензией по степени риска поражения органов-мишеней в соответствии с определенными показателями, установленными как маркеры их раннего повреждения.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, органы-мишени, генотипирование, доплерография сосудов шеи.

SUMMARY

R. Terletskyi. Clinical and instrumental characteristics and predicting target organ damage in children with primary hypertension - Manuscript. The dissertation for obtaining the PhD scientific degree on Medical sciences, specialty 14.01.10 - "Pediatrics." - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2015.

Dissertation is devoted to optimizing diagnosis and prediction of target organ damage in children with primary hypertension. The paper presents the results of clinical, laboratory, instrumental methods and genetic studies conducted in 145 patients with primary hypertension. Studied the genetic background, and features early disease, daily blood pressure in different clinical groups. Found that the most powerful and independent predictor of the development of primary hypertension in children is single-nucleotide polymorphism of gene MMP9 (1562 C → T) and exon 7 NOS3 (Glu298 → Asp). Functional changes in primary hypertension in target organs in the absence of their primary organic pathology. For the first time revealed features of functioning renal parenchyma and status as target organs in children with primary hypertension, manifested infringement filtration and excretory functions, increasing time venous phase renal blood flow and decreased functional activity of the parenchyma with preservation of a functioning number. For the first time studied the features of the structure and blood flow vascular neck as target organs in children with primary hypertension through Doppler and found that the most important is investigation thickness of intima-media, which indicates early remodeling of the vascular wall due to high blood pressure; and the criteria for its evaluation to determine the severity of the disease. Expediency distribution of patients with primary hypertension by the risk of target organ damage in accordance with certain parameters that are set as markers of early injury.

Keywords: primary hypertension, target organs, genotyping, Doppler blood vessels of the neck.

Перелік умовних скорочень

АГ	-	артеріальна гіпертензія
АТ	-	артеріальний тиск
ДМАТ	-	добове моніторування артеріального тиску
ДПАТ	-	добовий профіль артеріального тиску
ДРСГ	-	динамічна реносцинтиграфія
ЕКГ	-	електрокардіографія
ЕНП	-	ефективний нирковий плазмоток
ЕФ	-	екскреторна функція
ІМТ	-	індекс маси тіла
ЛАГ	-	лабільна артеріальна гіпертензія
ОНП	-	однонуклеотидний поліморфізм
ПАГ	-	первинна артеріальна гіпертензія
РААС	-	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РФП	-	радіофармпрепарат
САГ	-	стабільна артеріальна гіпертензія
ТІМ	-	товщина інтима-медіа
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ФФ	-	фільтраційна функція
ШКФ	-	швидкість клубочкової фільтрації

Терлецький Роман Валерійович

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук