

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

ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ДІТЕЙ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

I.O. Митюряєва, P.B. Терлецький, Г.В. Гнилокурєнко
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Prognostic criteria of target organ damage in children with primary hypertension

Mituryaeva I.O., Terletskyi R.V., Gnyloskurenko G.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The objective. Develop prognostic criteria of target organ damage in children with primary hypertension.

Patients and methods. The study involved 186 children aged 9 to 17 years, of which 145 children with hypertension who entered the main group of 41 children and a control group. A general clinical, laboratory and instrumental studies ABPM and dynamic renoscintigraphy to study renal function, radioimmunoassay analysis aldosterone, angiotensin-1 and 2-microglobulin; carotid ultrasonographic examination to assess the state of the lumen, qualitative and quantitative Doppler blood flow according to the measurement of thickness and intima-media; study of single-nucleotide polymorphism gene using polymerase chain reaction. Statistical analysis of data was performed using the software Statistica 6.0 and Excel 2007. According to the hierarchical cluster analysis, which was carried out on the basis of studies performed using SPSS 17.0, set risk target organ damage.

Results. Found that the most powerful and independent predictor of primary hypertension in children is a single-nucleotide polymorphism gene MMP9 (C-1562→T) polymorphism and 7th exon NOS3 (Glu298→Asp). The features and functioning renal parenchyma state as target organs in children with primary hypertension, manifested in violation of filtration and excretory functions, increasing time venous phase renal blood flow and decrease functional activity parenchyma with preservation of a functioning quantities. 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 research of thickness of intima-media, indicating the early remodeling of the vascular wall due to high blood pressure; the criteria for its evaluation to determine the severity of the disease. The expediency of allocation of patients with primary hypertension by the risk of target organ damage in accordance with certain parameters laid down a marker of early damage.

Conclusion. Detailed hierarchical cluster analysis can justify the distribution of patients with different forms of hypertension at risk target organ damage.

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

Прогностические критерии поражения органов-мишеней у детей с первичной артериальной гипертензией

Митюряева И.А., Терлецкий Р.В., Гнилокурєнко А.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Цель. Разработать прогностические критерии поражения органов-мишеней у детей с первичной артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовано 186 детей в возрасте от 9 до 17 лет, из которых 145 детей, больных артериальной гипертензией, вошедших в основную группу и 41 ребенок контрольной группы. Проведено общеклиническое, лабораторно-инструментальное исследование, СМАД, а также динамическую реносцинтиграфию с целью изучения функции почек, радиоиммунологический анализ альдостерона, ангиотензина-1 и 2-микроглобулина. Ультрасонографические исследования сонных артерий с оценкой состояния просвета, количественных и качественных показателей кровотока по данным доплерографии и измерением толщины интима-медиа; исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов с использованием полимеразной цепной реакции. Статистическую обработку данных проводили с применением программ Statistica 6.0 и Excel 2007. По данным иерархического кластерного анализа, который проводили на основании результатов исследований, выполненного с помощью программы SPSS 17.0, установлены группы риска поражения органов-мишеней.

Результаты. Установлено, что наиболее сильным и независимым предиктором развития первичной АГ у детей является однонуклеотидный полиморфизм генов MMP9 (C-1562→T) и полиморфизм 7-го экзона NOS3 (Glu298→Asp). Определены особенности функционирования и состояния паренхимы почек как органа-мишени у детей с первичной артериальной гипертензией, проявляется в нарушении фильтрационной и экскреторной функций, увеличением времени венозной фазы почечного кровотока и снижении функциональной активности паренхимы с сохранением ее функционирующей количестве. Изучены особенности строения и кровотока сосудов шеи как органа-мишени у детей с первичной артериальной гипертензией путем проведения доплерографии и 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 в качестве маркеров их раннего повреждения.

Выводы. Детализированный иерархический кластерный анализ позволил обосновать распределение пациентов с различными формами артериальной гипертензии по степени риска поражения органов-мишеней.

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

Адреса для кореспонденції:

Митюряєва Інґа Олександрівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

E-mail: ingamk@rambler.ru.

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) у дітей та підлітків являє собою актуальний напрямок дитячої кардіології. За даними досліджень, у дітей з артеріальним тиском (АТ) вищим за середній рівень, з віком зберігається тенденція до його підвищення. При цьому, у 33-42% дітей АТ залишається підвищеним, а у 17-26% гіпертензія прогресує, тобто у кожній третій дитини, що має підвищення АТ, у подальшому можливе формування гіпертонічної хвороби [9].

Тривалий перебіг та прогресування артеріальної гіпертензії призводить до ураження органів-мішеней, таких як, серце, нирки, головний мозок, сітківка ока, периферичні артерії. При цьому, результати недавніх досліджень виявили, що навіть при помірному підвищенні артеріального тиску, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення функції нирок, ретинопатія, в дитячому віці зустрічаються частіше і проявляються раніше, ніж до цих пір передбачалося [9, 11].

Прогресування та розвиток ускладнень артеріальної гіпертензії багато в чому залежить від реалізації генетичної схильності [7]. Проте, реалізація генетичних дефектів багато в чому залежать від екзогенних чинників, таких як ожиріння, гіподинамія, шкідливих звичок, психоемоційного напруження та інших факторів зовнішнього середовища.

Відомо, що при АГ підвищується ригідність і жорсткість, знижується еластичність стінки великих артерій внаслідок підвищення артеріального тиску [6]. Ригідність судинної стінки підвищується в результаті швидкої проліферації клітин гладкої мускулатури судин, еластичних волокон і накопичення міжклітинного матриксу. Це приводить до збільшення товщини шару інтима-медіа і зменшення просвіту судини (судинне ремоделювання) [10].

Вивчення комплексних змін в органах-мішенях у дітей з первинною артеріальною гіпертензією дозволяє встановити ризик їх ураження та спрогнозувати перебіг артеріальної гіпертензії.

Метою дослідження була розробка прогностичних критеріїв ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи дослідження. Для виконання поставлених завдань було обстежено 186 дітей у віці від 9 до 17 років, з яких 145 дітей, хворих на артеріальну гіпертензію, які увійшли в основну групу та 41 дитина контрольної групи. Хворі основної групи були розділені на дві підгрупи: до першої підгрупи були віднесені хворі зі встановленою стабільною артеріальною гіпертензією (САГ) та до другої групи - хворі з лабільною артеріальною гіпертензією (ЛАГ). До першої підгрупи увійшло 79 дітей, середній вік $M \pm m$ (14,66 \pm 2,3) роки, а до другої – 66 дітей, середній вік ($M \pm m$) (14,85 \pm 1,4) роки.

Загальноклінічне дослідження складалося з опиту-

вання з акцентом на виявлення сімейного анамнезу ранніх серцево-судинних захворювань, об'єктивного обстеження, загальноприйнятих лабораторних обстежень (загальний аналіз крові, аналіз крові на цукор, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренко, аналіз сечі за Зимницьким, посів сечі, дослідження калу на яйця гельмінтів та ін.), інструментальних досліджень – електрокардіографії (ЕКГ), кардіоінтервалографії (КІГ), реоенцефалографії (РЕГ), ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та нирок (УЗД).

Додаткові інструментальні методи дослідження включали ДМАТ для підтвердження АГ, дослідження РААС, визначення рівнів β_2 -мікроглобуліну в крові та сечі для діагностики органічного ураження клубочків та каналців нирок, динамічну реносцинтиграфію (ДРСГ) для вивчення фільтраційної та екскреторної функції нирок.

Для верифікації діагнозу АГ всім дітям проводилося добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) і пульсу з використанням моніторів тиску «АВРМ-02/М» фірми «MEDITECH» (Угорщина) з плечовою манжеткою. Оцінку даних ДМАТ проводили за загальноприйнятою методикою.

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

Вимірювання товщини КІМ проводили в режимі «offline» на зображеннях досліджуваних артерій. КІМ 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.

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" (Голандія), ГКС-301Т (Україна) та ОФЕКТ-1 фірми "Оризон" (Україна). Для обробки отриманих результатів використовували комп'ютерні програми "MI", "SW" (Україна) та "Spect Work" (Росія).

Дослідження однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) генів з використанням полімеразної ланцюго-

вої реакції (ПЛР) 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 EDTA 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.

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.

44 дітям (39 дітей основної групи та 5 дітей контрольної групи) були проведенні дослідження крові для вивчення стану ренін-анготензин-альдостеронової системи (РААС) методом радіоімунологічного аналізу на основі визначення активності плазматичного реніну, як показника активності системи ренін-ангіотензин-1 та активності альдостерону. Для цього використовувались набори IMMUNOTECH angiotensin I renin RIA та IMMUNOTECH aldosteron RIA, Чехія.

44 дітям (39 дітей основної групи та 5 дітей контрольної групи) були проведенні визначення рівня β_2 -мікроглобуліну в крові ті сечі хворих методом радіоімунологічного конкурентного аналізу з використанням набору IMMUNOTECH β_2 -microglobulin RIA, Чехія.

Результати. З метою верифікації діагнозу всім дітям було проведено добове моніторування артеріального тиску, за результатами якого були визначні наступні особливості: Так, за показниками ДМАТ середньодобовий систолічний АТ у дітей з САГ був достовірно вищий, ніж у дітей з ЛАГ, в свою чергу обидва були достовірно вище, ніж в контролі: (133,1 \pm 7,8) мм рт.ст. проти (122,3 \pm 4,1) мм рт.ст., та (115,9 \pm 5,1) мм рт.ст.,

$p<0,001$. Середньодобовий діастолічний АТ був також достовірно вищий у хворих із САГ (72,4 \pm 9,0) мм рт.ст., ніж в групі з ЛАГ (67,9 \pm 6,1) мм рт.ст., $p<0,01$ та в порівнянні із контрольною групою - (65,7 \pm 3,7) мм рт.ст., $p<0,001$. Між групами з ЛАГ і контрольною групою різниця показника середньодобового ДАТ залишалась достовірною, проте була менша ($p<0,05$).

Суттєві відмінності в досліджуваних групах відзначалися за показниками денного індексу часу САТ (ічСАТд, час навантаження тиском) та денного індексу часу ДАТ (ічДАТд). Так, для дітей із САГ ічСАТд становив в середньому (68,5 \pm 11,6)%, для дітей з ЛАГ - (31,4 \pm 4,7)%, в контрольній групі - (15,7 \pm 6,7)%, $p<0,001$.

З метою оцінки стану судин у хворих на АГ в порівнянні з групою контролю, дітям проводилася доплерографія судин шиї, що дозволяє встановити гемодинамічний аспект функції ендотелію, еластичні властивості артеріальної стінки, і з великою точністю виявити початкові структурні зміни стінки у вигляді її потовщення, ущільнення, зміни структури.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що швидкісні показники суттєво не відрізнялися між хворими на САГ, ЛАГ та групи контролю. В значеннях пульсаційного індексу та індексу резистентності також не відзначалось суттєвих відмінностей в усіх трьох групах дітей. Найбільш значимим виявився показник ТІМ, що достовірно був збільшений в у хворих із САГ та з ЛАГ (0,71 \pm 0,14) мм та (0,71 \pm 0,09) мм, у порівнянні з групою контролю - (0,45 \pm 0,06) мм, $p<0,001$, що дає нам підстави враховувати його як прогностичний критерій розвитку захворювання та його перебігу.

Проведено кореляційний аналіз показників добового моніторування артеріального тиску та доплерографії судин шиї у дітей з артеріальною гіпертензією, за результатами якого встановлено позитивний достовірний кореляційний зв'язок між показниками середньонічного систолічного артеріального тиску та систолічним діаметром загальної сонної артерії ($r=0,55$, $p<0,05$), а також середньонічного систолічного артеріального тиску та товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії ($r=0,52$, $p<0,05$). Отримані данні підкреслюють значний вплив тривалого підвищеного тиску на ремоделювання судинної стінки з можливим подальшим розвитком незворотних змін.

За результатами проведених досліджень структурного та функціонального стану нирок встановлено, що діти з первинною АГ мають суттєві відмінності в порівнянні з групою контролю. Ефективний нирковий плазмоток (ЕНП) як загальний, так і стандартизований на одиницю площі нирок, в основній групі був дещо вищим, проте достовірно не відрізнявся в порівнянні з

контрольною: $(664,2 \pm 157,3)$ мл/хв проти $(642,5 \pm 220,8)$ мл/хв та $(708,7 \pm 121,4)$ мл/хв проти $(693,5 \pm 143,6)$ мл/хв. Загальний час напіввиведення ($T_{1/2max}$) РФП дітей основної групи $(13,85 \pm 4,17)$ хв. достовірно перевищував показники контрольної групи $(10,36 \pm 3,01)$ хв., $p < 0,05$. Екскреторна функція нирок не порушена лише у 15,4% дітей основної групи в порівнянні з 57,2% дітей контрольної групи. Нормальний тип ренографічної кривої визначали лише у 38,5% дітей основної групи в порівнянні з 85,8% дітей контрольної групи. Треба підкреслити, що паренхіматозний тип однієї та обох нирок у більшості хворих з АГ діагностували у 53,8%, ($p < 0,05$), в контрольній – у 7,1% дітей.

При проведенні ренангіографії та реносцинтиграфії з РФП ^{99m}Tc -ДМСО встановлено, що діти з САГ мають суттєві відмінності в порівнянні з групою із ЛАГ. Так, час венозної фази ниркового кровотоку (T_v) був достовірно більше у групі дітей із САГ в порівнянні з хворими з ЛАГ та становив $(9,7 \pm 1,5)$ с. проти $(8,3 \pm 1,6)$ с., $p < 0,05$, та перевищує нормативні показники на (6-8 с.) в групі із САГ на 20% а в групі з ЛАГ майже на 5%. За даними СРСГ у 2 дітей з групи з ЛАГ (18,2%) та у 3 дітей з групи із САГ (17,6%) діагностували опущення однієї нирки, що відповідає даним літератури. У жодної дитини з групи ЛАГ та у 3 дітей з групи САГ (17,6%) нирки були округлої форми, у всіх інших хворих - бобовидної форми, з чітким контуром.

Виявлено, що у дітей як із САГ (44,1%), так і з ЛАГ (50,0%) переважав рівномірний розподіл РФП. Проте у 10 хворих із САГ (29,4%) визначався дифузно нерівномірний розподіл РФП, тоді як в групі з ЛАГ це спостерігалось лише у 4 (18,2%) пацієнтів. Швидкість включення РФП була помірно знижена у 10 (58,8%) пацієнтів із САГ та 8 (72,2%) пацієнтів із ЛАГ. Але найбільшу відмінність між групами складала швидкість очищення крові від РФП: в групі із САГ достовірно переважала помірне зниження - у 11 (64,7%), проти групи з ЛАГ – у 3 (18,2%), $p < 0,05$. Кількість функціонуючої паренхіми була достатня у 13 (76,5%) дітей із САГ та 10 (90,9%) дітей з ЛАГ, а от її функціональна активність була помірно знижена у 15 (88,3%) та 9 (81,8%) дітей відповідно.

Уповільнення венозної фази спостерігалось достовірно частіше у хворих із САГ в порівнянні з хворими з ЛАГ, визначалась помірне зниження функціональної активності паренхіми при збереженні її функціонуючої кількості, що може свідчити про гіпертензивні зміни в нирках як органі-мішені.

Рівень ангіотензину-I у дітей основної групи в середньому виявився достовірно вищим, ніж у дітей контрольної групи: $(3,27 \pm 4,31)$ нг/мл/год та $(1,64 \pm 1,44)$ нг/мл/год відповідно, $p < 0,05$. Рівень альдостерону у дітей основної групи також виявився достовірно вищим, ніж у дітей контрольної групи $(202,14 \pm 160,52)$

пг/мл та $(74,04 \pm 62,67)$ пг/мл, $p < 0,05$. Підвищення рівня ангіотензину-I та альдостерону у дітей з АГ в порівнянні з дітьми контрольної групи говорить про активацію у них РААС, що зумовлює підвищення АТ.

В плазмі крові рівень β_2 -мікроглобуліну у більшості дітей (87,2%) з АГ не перевищував норму та суттєво не відрізнявся від дітей контрольної групи: $(1,78 \pm 0,92)$ мг/л та $(1,96 \pm 0,88)$ мг/л відповідно, в сечі рівень β_2 -мікроглобуліну також зберігався в межах норми як у хворих на АГ, так і в контролі: $(0,10 \pm 0,12)$ мг/л та $(0,14 \pm 0,12)$ мг/л відповідно, що підтверджує відсутність органічного ураження тубулярного апарату нирок у цих дітей. Вказані дані свідчать про відсутність первинного морфологічного ураження нирок у таких хворих.

Загальний аналіз отриманих даних показав, що значущих структурних змін в нирках як органу-мішені у дітей, хворих на артеріальну гіпертензію при незначній тривалості захворювання $(3,3 \pm 2,0)$ років немає. В той же час, результати функціональних змін в нирках у гіпертоніків в порівнянні з контрольною групою дозволяють визначити ступінь ризику враження та сформувані відповідні групи спостереження.

Генетична схильність є сильним і необхідним фоном для впливу факторів навколишнього середовища, найгірші комбінації яких можуть призвести до виникнення та прогресування мультигенних захворювань, у тому числі артеріальної гіпертензії. Основною метою даної частини роботи було створення прогностичної моделі для оцінки схильності до первинної АГ у дітей. Ми проаналізували 14 одонуклеотидні поліморфізми (ОНП) генів, що мають місце в патогенезі захворювання та визначили модель двох найбільш значущих провісників: NOS3 ($Glu_{298} \rightarrow Asp$) і ММП-9 ($C^{-1562} \rightarrow T$).

Оскільки ми не отримали суттєвої різниці в групах дітей з різними генотипами 7 екзону NOS3, наступним завданням було проведення генотипування промотера NOS3

($T^{-786} \rightarrow C$), якому приділяється велике значення за даними багатьох авторів. Як встановлено, в групі контролю відсутні пацієнти, у яких визначається прогностично неблагоприємний генотип C/C промотера NOS3 ($T^{-786} \rightarrow C$), а в групах хворих із САГ та з ЛАГ він виявляється у 11,4% та 19,7% відповідно.

Враховуючи результати статистичного аналізу, які показали, що рідкісний аллель NOS3 ($Glu_{298} \rightarrow Asp$) захищає від АГ, тобто носії генотипу Glu/Asp мають в 6,3 рази нижчий ризик розвитку АГ в порівнянні з носіями генотипу Glu/Glu , значний вплив на реалізацію зазначеної генетичної схильності дитячого населення має неблагоприємний генотип C/C промотера NOS3 ($T^{-786} \rightarrow C$), який виявляється у тільки групах хворих із САГ та з ЛАГ у 11,4% та 19,7% відповідно, та про-

вокуючі фактори, які призводять до розвитку артеріальної гіпертензії у дітей.

Аналіз ролі одонуклеотидного поліморфізму в розрізі 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 схильності до хвороби в поєднанні з факторами навколишнього середовища.

Узагальнюючи результати проведених досліджень з метою виявлення найбільш важливих з них в прогностичному плані, ми провели кореляційний аналіз показників, що максимально відрізнялися в групах хворих дітей та в контролі. Встановлено позитивні кореляційні зв'язки: між денним індексом часу систолічного артеріального тиску за даними добового моніторування 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 шиї, що підтверджує взаємозв'язок ураження різних органів-мішеней у дітей з первинною АГ.

За даними ієрархічного кластерного аналізу, який проводили на підставі результатів досліджень (клінічна характеристика хворих, добове моніторування артеріального тиску, реносцинтиграфія, доплерографія судин шиї), виконаного за допомогою програми SPSS 17.0, встановлено групи ризику ураження органів-мішеней (рис. 1).

Як видно з рис. 1, пацієнти з лабільною артеріальною гіпертензією, визначеною за результатами добового моніторування артеріального тиску, мають низький ризик ураження органів-мішеней, який згідно розробленого алгоритму (рис. 2) 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 професійного спостереження.

Хворі зі стабільною артеріальною гіпертензією розділилися на дві групи: з середнім та високим ризиком ураження органів-мішеней. Середній ризик ураження органів-мішеней у хворих на первинну артеріальну гіпертензію згідно розробленого алгоритму (рис. 2) 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 та сечі на верхній межі норми, що потребує відповідної терапевтичної корекції.

Високий ризик ураження органів-мішеней при первинній артеріальній гіпертензії у дітей згідно розробленого алгоритму (рис. 2) встановлюється, якщо визначається генотип Glu/Glu 7 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.

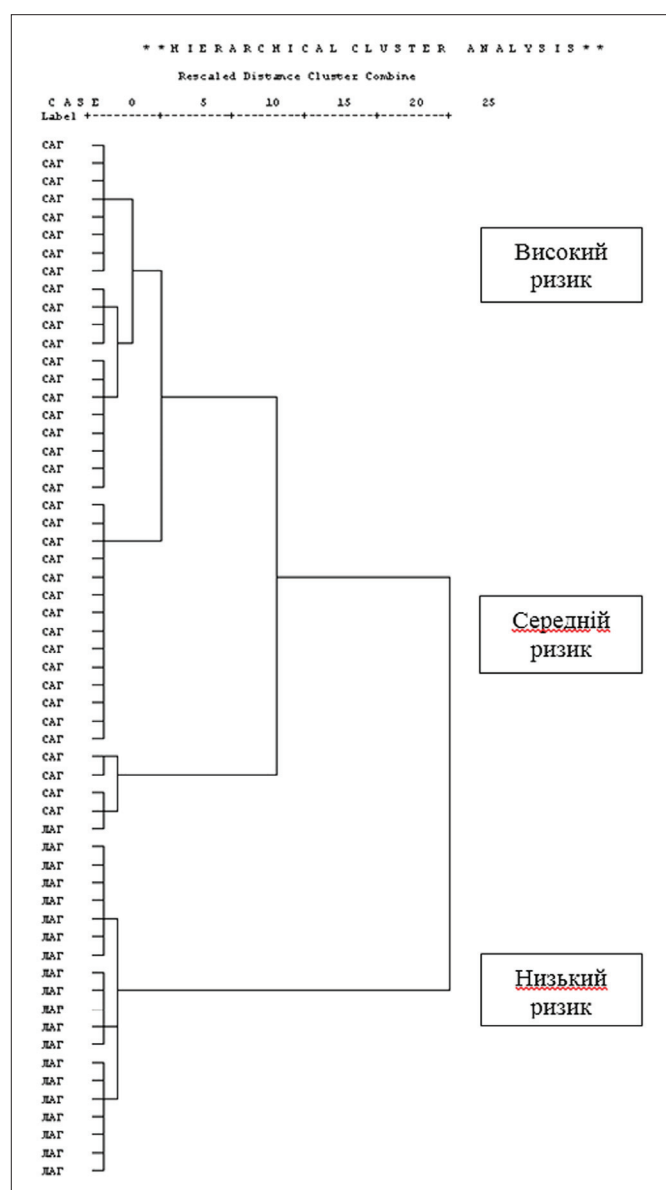


Рис. 1. Кластерний аналіз факторів ризику ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

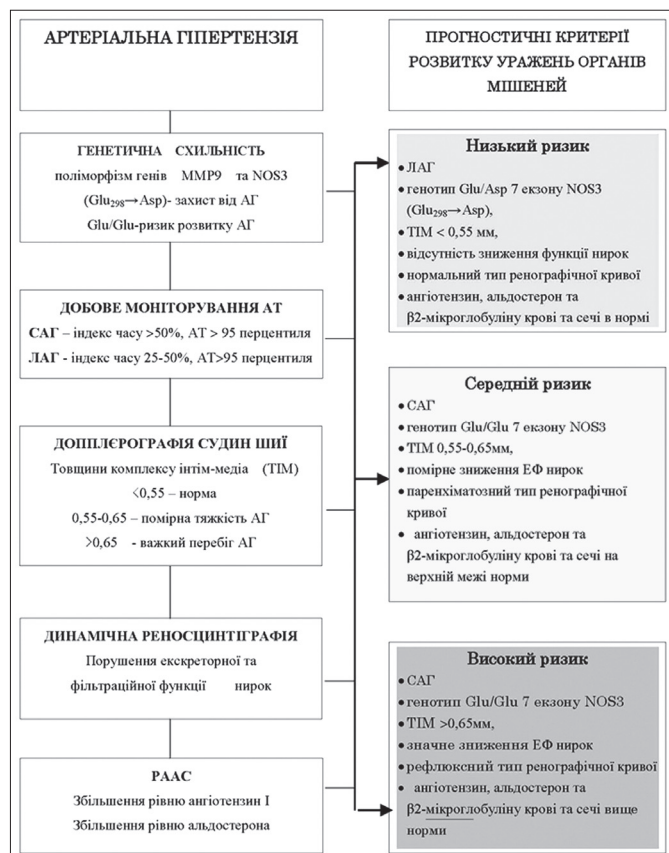


Рис. 2. Прогностичні критерії ураження органів-мішеней у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

Висновки.

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.

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 одонуклеотидний 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.

Встановлено позитивні кореляційні зв'язки: між денним індексом часу систолічного артеріального тиску за даними добового моніторингування 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 інтіма-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 шії, 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.

Література

1. Bello A.K., Nwankwo E., El-Nahas A.M. Prevention of chronic kidney disease: A global challenge. *Kidney International* 2005; 68 (94); 811-817.
2. Kurtz T.W. Genome – wide association studies will unlock the genetic basis of hypertension: con side of the argument. *Hypertension* 2010; 56; 1021–1025.
3. Lurbe E., Cifkova R. et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J. of Hypertens* 2009; 27; 1719-1742.
4. S.V. Goncharov, V.L. Gurianova, D.O. Stroy, T.I. Drevytska, S.P. Kaplinskii, E.A. Nastenکو, M. Litvinenko, R.V. Terletskiy, M.V. Khaitovych, O.O. Moibenko, V.E. Dosenko. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms. *Фізіологічний журнал* 2013; 59 (6); 12-24.
5. Simon A., Gariępy J., Chironi G. et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment on cardiovascular risk. *J. Hypertens* 2002; 20; 159-169.
6. Sorof J.M., Alexandrov A.V. et al. Carotid artery intima-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003; 111; 61-66.
7. Su W., Gao F., Lu J., Wu W., Zhou G., Lu S. Levels of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 mRNAs in Patients with Primary Hypertension or Hypertension-induced Atherosclerosis. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40; 986–994.
8. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2); 555-576.
9. WHO expert Committee Report. Arterial Hypertension-

- technical report Series. Geneva, WHO, 2014.
10. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Павлишин Г.А. та ін. Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2013;3 (1); 33-39.
 11. Майданник В.Г., Мітюряєва І.О., Терлецький Р.В., Хайтович М.В., Кундін В.Ю. Особливості морфологічного та функціонального стану нирок як органа-мішені у дітей з артеріальною гіпертензією. *Проблеми клінічної педіатрії* 2014; 3 (25); 57-64.
 12. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Глебова Л.П., Місюра Л.І., Терлецький Р.В., Суходольська Е.С., Прохорович Т.П. Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків: Методичні рекомендації. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2014; 6 (1); 109-127.
 13. Павлишин Г.А., Слободян О.І. Морфологічні зміни стінки сонної артерії при артеріальній гіпертензії у дітей та підлітків. *Вісн. наук. досліджень* 2012; 3; 118-119
 14. Павлишин Г.А., Слободян О.І. Стан вазодилатації плечової артерії при артеріальній гіпертензії у дітей та підлітків. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2012; 2 (3); 33-36.
 7. Su W., Gao F., Lu J., Wu W., Zhou G., Lu S. Levels of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 mRNAs in Patients with Primary Hypertension or Hypertension-induced Atherosclerosis. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40; 986-994.
 8. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2); 555-576.
 9. WHO expert Committee Report. Arterial Hypertension-technical report Series. Geneva, WHO, 2014.
 10. Maydannik V.G., Khaytovich M.V., Pavlishin G.A. та in. Poshirenist' nadlishkovoї masi tila ta pidvishchenogo arterial'nogo tisku sered shkolyariv riznikh regioniv Ukraini. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii* 2013;3 (1); 33-39.
 11. Maydannik V.G., Mityuryaeva I.O., Terlets'kiy R.V., Khaytovich M.V., Kundin V.Yu. Osoblivosti morfologichnogo ta funktsional'nogo stanu nirok yak organa-misheni u ditey z arterial'noyu gipertenzieyu. *Problemi klinichnoї pediatrii* 2014; 3 (25); 57-64.
 12. Maydannik V.G., Khaytovich M.V., Glebova L.P., Misyura L.I., Terlets'kiy R.V., Sukhodol's'ka E.S., Prokhorovich T.P. Diagnostika ta likuvannya arterial'noї gipertenzії u ditey i pidlitkiv: Metodichni rekomendatsії. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii* 2014; 6 (1); 109-127.
 13. Pavlishin G.A., Slobodyan O.I. Morfologichni zmini stinki sonnoї arterії pri arterial'niy gipertenzії u ditey ta pidlitkiv. *Visn. nauk. doslidzhen'* 2012; 3; 118-119
 14. Pavlishin G.A., Slobodyan O.I. Stan vazodilyatatsії plechovoї arterії pri arterial'niy gipertenzії u ditey ta pidlitkiv. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii* 2012; 2 (3); 33-36.

References

1. Bello A.K., Nwankwo E., El-Nahas A.M. Prevention of chronic kidney disease: A global challenge. *Kidney International* 2005; 68 (94); 811-817.
 2. Kurtz T.W. Genome – wide association studies will unlock the genetic basis of hypertension: con side of the argument. *Hypertension* 2010; 56; 1021-1025.
 3. Lurbe E., Cifkova R. et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J. of Hypertens* 2009; 27; 1719-1742.
 4. S.V. Goncharov, V.L. Gurianova, D.O. Stroy, T.I. Drevytska, S.P. Kaplinskii, E.A. Nastenka, M. Litvinenko, R.V. Terlets'kiy, M.V. Khaitovych, O.O. Moibenko, V.E. Dosenko. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms. *Fiziologichnyy zhurnal* 2013; 59 (6); 12-24.
 5. Simon A., Garipey J., Chironi G. et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment on cardiovascular risk. *J. Hypertens* 2002; 20; 159-169.
 6. Sorof J.M., Alexandrov A.V. et al. Carotid artery intima-media thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003; 111; 61-66.
- Відомості про авторів:**
Мітюряєва Інга Олександрівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; Київ, вул. Толстого, 10.
Терлецький Роман Валерійович – к.м.н., асистент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Гнилоскуренко Ганна Валеріївна - к.м.н., асистент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
- © І.О. Мітюряєва, Р.В. Терлецький, Г.В. Гнилоскуренко, 2016