

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ТОВМА АНАСТАСІЯ ВОЛОДИМИРІВНА



УДК 616.12-008.331.1-06:616.1/6]-07-08-053.6

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
РОЗВИТКУ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПІДЛІТКІВ З
ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Іванько Олег Григорович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України **Орчаренко Леонід Сергійович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії;

доктор медичних наук, професор **Марушко Юрій Володимирович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти.

Захист відбудеться «23» вересня 2020 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «17» липня 2020 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Н.С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливою медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а і в цілому світі. Це одне з найпоширеніших хронічних захворювань, яке слід розглядати як провідний фактор розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій, що суттєво впливають на тривалість життя населення. За останні десятиріччя спостерігалось стале зростання поширеності АГ, на яку страждає приблизно 25-30% дорослого населення світу. В Україні за даними офіційної статистики питома вага АГ у структурі захворюваності на серцево-судинну патологію сягає 41,2% (Коваленко В. М., 2016; Свіщенко Є.П. та співавт., 2017). За результатами проспективних досліджень наявність АГ підвищує ризик загальної смертності у чоловіків в 4,5 рази, у жінок – в 2,0 рази, тому своєчасна діагностика АГ надасть змогу зменшити ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Доведено, що витоки АГ слід шукати в дитячому та підлітковому віці, коли формуються нейрогенні і гуморальні механізми дисрегуляції серцево-судинної системи. Неодноразово визначалось, що АГ не завжди діагностується своєчасно, оскільки має безсимптомний перебіг (Марушко Ю.В., 2017; Майданник В.Г., 2014). На початкових стадіях АГ підлітки не пред'являють скарг, тому це захворювання часто називають "мовчазним". За даними вітчизняних авторів, поширеність АГ серед дітей шкільного віку варіює від 2,4 до 14%, причому серед підлітків може досягати 18% (Марушко Ю.В., 2018; Богмат Л.Ф., 2014). Ще більшу розповсюдженість встановлено зарубіжними дослідниками – від 3,5% до 22% (Gonçalves V.S.S. et al., 2016; Flynn J.T., 2017). Поширеність АГ зростає у дітей та підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, у більшості з них головною причиною такої гіпертензії є гіподинамія. Згідно з даними сучасних досліджень, до 75% дітей підліткового віку мають недостатній рівень фізичної активності, що призводить до формування кардіоваскулярних захворювань, в тому числі і АГ (Овчаренко Л.С. та співавт., 2018; Flynn J. T., 2017).

Після встановлення у підлітків факту підвищення артеріального тиску (АТ) протягом наступних 3-7 років у 33–42% осіб спостерігається стійке підвищення АТ та у 17-26% – прогресуюче з розвитком гіпертонічної хвороби (ГХ) (Матюха Л.Ф., 2015; Vale S. et al., 2015; Lurbe E. et al., 2016). Відомо, що під впливом АГ формуються ураження органів-мішеней, а саме гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), яка виявляється у 38-41% підлітків з АГ (Foster B. J. et al., 2016; Chinali M. et al., 2016). Своєчасна діагностика первинної АГ на ранніх

етапах її розвитку дозволяє запобігти ураженню органів-мішеней і формуванню ГХ в дорослому віці.

На сьогодні залишаються невивченими механізми залучення у патологічний процес органів-мішеней при АГ, ураження яких і обумовлює майбутні несприятливі кардіоваскулярні події. Все більше науковців значну увагу приділяють дослідженню ролі спадковості в розвитку первинної АГ та пошуку генетичних предикторів ГЛШ. Серед них вагоме значення мають гени сімейства NFATC (Nuclear factor of activated T-cells). Встановлена асоціація гену NFATC1 з серцево-судинними порушеннями при АГ, а також виявлено, що ген NFATC4 впливає на метаболічні шляхи синтезу кальціневрину і розвиток ГЛШ (Пахомя Н.С., 2014; Soudani N., Ghantous C.M., 2016). Перспективним може бути вивчення експресії та поліморфізмів генів сімейства NFATC у підлітків з первинною АГ та встановлення їх потенційного взаємозв'язку з клінічними особливостями захворювання. Отже, необхідність пошуку нових підходів до своєчасної діагностики АГ та її ускладнень, а також вибір тактики лікування набуває важливого значення.

Таким чином, удосконалення діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією є важливим науково-практичним завданням сучасної педіатрії, спрямовану на попередження кардіоваскулярних ускладнень та зниження смертності серед дорослого населення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету «Розробка нових підходів до медичної допомоги підліткам та особам молодого віку з артеріальною гіпертензією в умовах вищого навчального закладу» (№ державної реєстрації 0115U003874). У межах зазначеної теми автором проведено набір, обстеження підлітків, динамічне спостереження за пацієнтами з первинною артеріальною гіпертензією та виявлення чинників, що сприяють розвитку ремоделювання лівого шлуночка, як органу-мішені гіпертензії.

Мета дослідження: удосконалення діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією на підставі вивчення офісного та добового артеріального тиску, електрофізіологічного, структурно-функціонального стану міокарда, молекулярно-генетичного дослідження та самооцінки якості життя.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості артеріального тиску у підлітків 16-17 років на підставі офісних вимірювань та його добового моніторування.
2. Визначити поширеність підвищеного артеріального тиску серед підлітків 16-17 років під час скринінгових заходів та встановити діагноз первинної артеріальної гіпертензії на підставі клініко-лабораторних і інструментальних досліджень.
3. Дослідити динаміку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією під впливом немедикаментозних методів лікування.
4. Встановити взаємозв'язок експресії генів сімейства NFATC та їх однонуклеотидних поліморфізмів з клінічними особливостями артеріальної гіпертензії.
5. Виявити зміни самооцінки якості життя у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією в залежності від поліморфізмів генів сімейства NFATC.
6. Визначити та науково обґрунтувати фактори прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія у підлітків 16-17 років.

Предмет дослідження: артеріальний тиск, ремоделювання лівого шлуночка, показники якості життя, варіабельність ритму серця, експресія та поліморфізм генів сімейства NFATC.

Методи дослідження: загально-клінічні – збір скарг та сімейного анамнезу, фізикальне обстеження; антропометричні – визначення індексу маси тіла; анкетування з використанням опитувальника SF-36 – для вивчення якості життя; лабораторні – загальний аналіз крові та сечі, ліпідограма, креатинін, сечовина, глюкоза натще; інструментальні – офісне вимірювання АТ; добове моніторування АТ впродовж 24 годин – для верифікації діагнозу первинної АГ, визначення добового профілю АТ, вивчення середньодобових показників АТ; електрокардіографія – для визначення традиційних показників електричної збудливості і провідності та вольтажного індексу Соколова-Лайона; добове моніторування електрокардіографії за Холтером – для дослідження варіабельності серцевого ритму; ехокардіографія – для дослідження структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка та визначення типів його ремоделювання; полімеразно-ланцюгова реакція – для дослідження експресії та поліморфізмів генів NFATC1 та NFATC4 та визначення їх ролі у розвитку ремоделювання лівого шлуночка; статистична

обробка результатів дослідження з використанням параметричних та непараметричних методів, ROC-аналізу, кореляційного та регресійного аналізів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше у підлітків 16-17 років з первинною артеріальною гіпертензією встановлено взаємозв'язок алелі C rs7240256 гену NFATC1 з підвищеним рівнем систолічного АТ, а також алелі G rs2229309 гену NFATC4 із розвитком ремоделювання лівого шлуночка. Вперше доведено, що зниження самооцінок якості життя у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією асоціюється з генотипом TT rs11665469 гену NFATC1.

Вперше визначені предиктори розвитку ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією на момент встановлення діагнозу за результатами ROC-аналізу з розрахунком рівняння логістичної регресії, яке містить дані про товщину задньої стінки лівого шлуночка, середньодобовий пульсовий артеріальний тиск та індекс маси тіла.

Уточнено прогностичне значення електрокардіографічного індексу Соколова-Лайона на момент встановлення діагнозу первинної артеріальної гіпертензії у підлітків 16-17 років в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено та запропоновано використання способу прогнозування розвитку ремоделювання ЛШ у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією за формулою, що враховує значення товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), середньодобового пульсового АТ (ПАТ), індексу маси тіла (ІМТ). Розроблено і впроваджено у клінічну практику спосіб прогнозування розвитку гіпертрофії ЛШ у підлітків 16-17 років з первинною АГ за допомогою проведення ЕКГ та визначення суми біоелектричних потенціалів зубців S1 і максимального зубця R5 або R6 у грудних відведеннях (патент України на корисну модель № 123000). Для прийняття рішення щодо необхідності медикаментозного лікування у підлітків, хворих на АГ, рекомендовано визначення однонуклеотидних поліморфізмів та експресії генів NFATC1 і NFATC4, як додаткового засобу стратифікації пацієнтів за ризиками прогресування хвороби.

Отримані результати впроваджено в практику кардіо-ревматологічного відділення КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5» м. Запоріжжя, кардіо-ревматологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР м. Запоріжжя, дитячого відділення КУ «Василівська ЦРЛ» ВРР ЗО Запорізької області, кардіо-ревматологічного відділення КЗ «ДМДКЛ №2» м. Дніпро.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; кафедри педіатрії №1 та кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; кафедри педіатрії №1 Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Здобувачем самостійно проведено патентний і літературний пошук та узагальнення його даних для визначення напрямку дослідження, сформульовані мета, завдання дослідження і методичні підходи до їх вирішення. Автор провела клінічне обстеження і динамічне спостереження пацієнтів з первинною АГ, здійснювала офісне вимірювання і добове моніторування АТ, добовий моніторинг електрокардіографії, проводила опитування підлітків з використанням анкети SF-36, брала участь у проведенні ультразвукового дослідження серця та електрокардіографії, організації полімеразно-ланцюгової реакції у генетичних дослідженнях. Статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, наукової новизни і практичного значення отриманих результатів, а також підготовка публікацій, написання та остаточне оформлення всіх розділів дисертаційної роботи були зроблені здобувачем самостійно. Автор брала активну участь у апробації результатів дослідження в матеріалах наукових конференцій та публікаціях. Дисертанткою не використані ідеї та розробки співавторів, разом з якими були опубліковані наукові праці.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи обговорювалися і доповідалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2016); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016» (м. Запоріжжя, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Профілактика неінфекційних захворювань учнівської молоді» (м. Харків, 2016); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (м. Запоріжжя, 2017); XII з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 2017); XIX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання, м. Полтава, 2017).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр пропедевтики дитячих хвороб, факультетської педіатрії, госпітальної педіатрії, дитячих хвороб ФПО Запорізького державного медичного університету, педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» 27 грудня 2019 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукові роботи, з яких 5 статей – у фахових наукових виданнях України (серед них 2 – у журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз Web of Science), 28 тез у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, з'їздів та конференцій, 9 робіт без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація містить 199 сторінок друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 217 джерел (з них 112 кирилицею, 105 латиною) і займає 29 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 17 рисунками та 42 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Дослідження проведено як проспективне впродовж 6-12 місяців з елементами рандомізації у паралельних групах і погоджено з Комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті (протокол №4 від 28.05.2015 р.).

Робота базується на результатах офісного вимірювання АТ 426 підліткам під час скринінгу, з них відібрано 124 (юнаків – 53 (42,7%), дівчат – 71 (57,3%)) з ймовірним діагнозом первинної АГ, які на підставі трьох офісних вимірювань АТ з інтервалом в один-два тижні мали щонайменше два рази АТ $\geq 120/80$ мм рт. ст., що за існуючими рекомендаціями є індикатором «скринінгового» ризику АГ (Flynn J. T., 2017). Середній вік пацієнтів склав $17,10 \pm 0,05$ років. У якості контрольної групи залучено 34 особи з нормотензією. В подальшому після поглибленого клінічного обстеження до основної групи із діагнозом первинної АГ увійшло 84 підлітка. Обстеження пацієнтів проводилось в умовах денного стаціонару дитячого поліклінічного відділення КУ «6-ої міської клінічної лікарні» м. Запоріжжя. Діагноз АГ встановлювали згідно із класифікацією, прийнятою на III Конгресі педіатрів України (2006) та рекомендаціями «Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків» (Майданник В.Г., Хайтович М. В. та співавт., 2014). Дизайн дослідження представлений на рис.1.

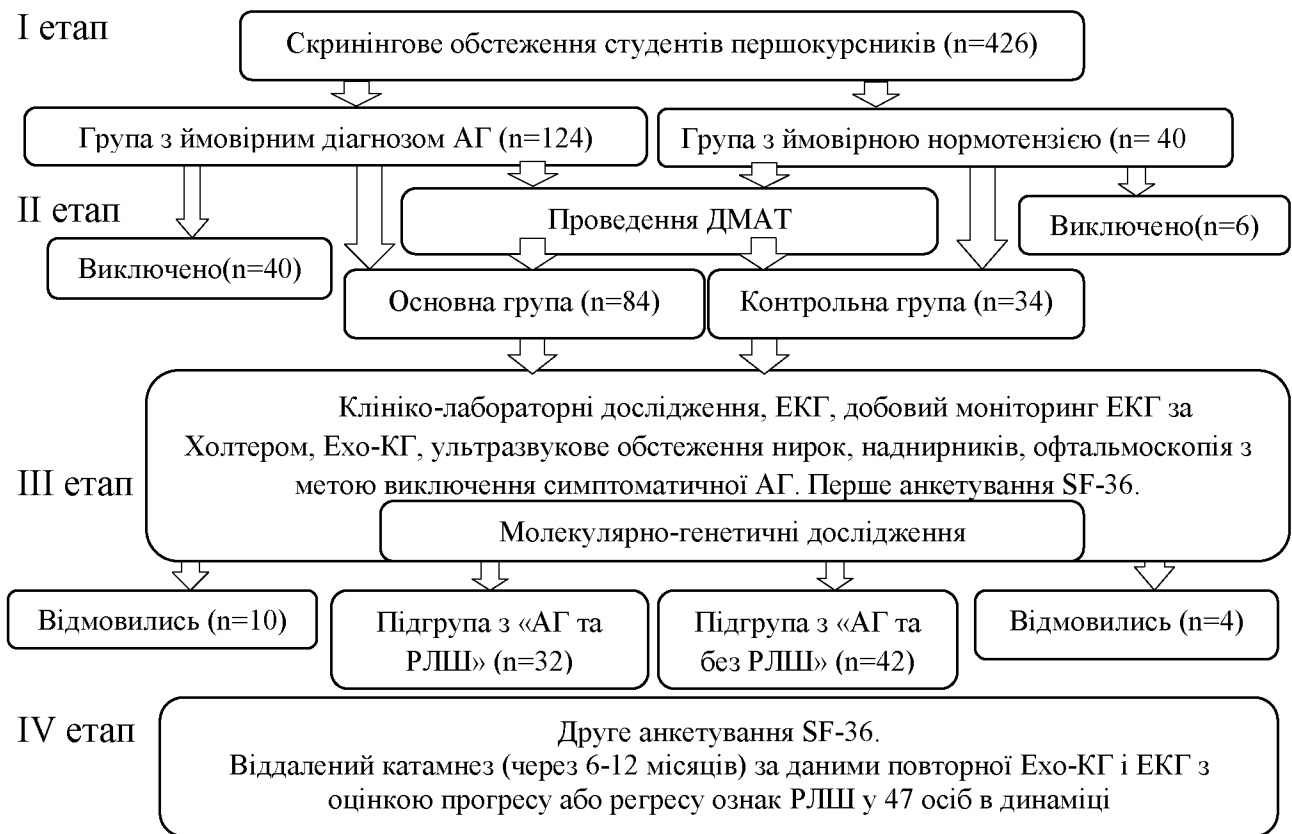


Рисунок 1 – Дизайн дослідження

На початку обстеження 74 підліткам основної групи проводилась оцінка структурно-функціональних змін серця за допомогою ехокардіографії (Ехо-КГ). За ознаками РЛШ 32 (43%) підлітка увійшли до підгрупи «АГ та РЛШ», а 42 (57%) підлітка – до підгрупи «АГ без РЛШ».

При включенні пацієнтів у дослідження були використані наступні критерії: вік від 16 до 17 років 11 місяців 29 днів; цифри АТ $\geq 120/80$ мм рт. ст. в двох із трьох послідовно проведених офісних вимірів з інтервалом 1-2 тижні; надання добровільної письмової згоди підлітків та їх батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: діагноз ГХ та симптоматична АГ; цукровий діабет; ожиріння II-III ступеня та інші ендокринні захворювання; гострі інфекційні захворювання; гострі та хронічні захворювання нирок та печінки; гематологічні, онкологічні та системні запальні захворювання; набуті та вроджені вади серця; вагітність.

Всім підліткам із діагнозом АГ були призначені немедикаментозні методи лікування, які включали в себе наступні заходи: динамічні аеробні навантаження (швидка ходьба, їзда на велосипеді тощо) упродовж 30 хв. 3-4 рази на тиждень до збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) за умови комфортного самопочуття, дотримування DASH-дієти (високий вміст фруктів, овочів, нежирних молочних продуктів, цільних зернових, риби, птиці, горіхів,

червоних м'ясних продуктів), обмеження кухонної солі до 5 г/день та досолювання готових страв, а також прийому цукру, солодошів, відмова від куріння, вживання спиртних напоїв, енерготоніків.

Офісне вимірювання АТ проводили аускультативним методом Короткова Н.С. ДМАТ проводилось з використанням апарату Cardio Tens (Meditech Ltd, Угорщина). Результати ДМАТ оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії. Лабільну АГ (ЛАГ) встановлювали, коли добовий час гіпертензії з цифрами АТ > 95-ої перцентилі відповідно статі, зросту та віку, становив вище 25% від добового часу, але не перевищував 50%. При стабільній АГ (САГ) підвищення АТ > 95-ої перцентилі спостерігалось протягом 50-80% добового часу. Вивчення суб'єктивної оцінки якості життя (ЯЖ) підліткам з АГ проводили на підставі подвійного опитування за анкетною SF-36 на початку дослідження у віці 16-17 років і через 6-12 місяців. Реєстрацію показників ЧСС та варіабельності серцевого ритму виконували за допомогою добового моніторування ЕКГ. Електрофізіологічний стан міокарда досліджували за допомогою ЕКГ з визначенням традиційних показників та індексу Соколова-Лайона (S-L). Оцінку структурно-функціональних показників ЛШ проводили за допомогою Ехо-КГ на апараті «АЛОКА SSD-500» (Японія) за загальноприйнятою методикою. Визначення експресії та поліморфізмів генів сімейства NFATC у підлітків з первинною АГ проводили на базі Відділу молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Для дослідження рівня експресії досліджуваних генів використовували набір «PHK-экстран» («Синтол»), ампліфікатор CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) і набір реактивів Maxima SYBR Green / ROX qPCRMasterMix (Thermo Scientific, США). Дослідження однонуклеотидних поліморфізмів генів проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу згідно з інструкцією виробника (Applied Biosystems, США).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакету «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США, №AXXR712D833214FAN5). Відповідність характеру розподілу показників критеріям нормальності оцінювали з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі вибірок достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Стьюдента. При розподілі, що відрізнявся від нормального, використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні для незалежних вибірок та Вілкоксона – для залежних вибірок. Показники, які відповідали нормальному розподілу, були представлені як середнє арифметичне та стандартна похибка середнього арифметичного ($M \pm m$), інші – як медіана та міжквартильний розмах 25 і

75 перцентилей (Me (Q25; Q75)). Для оцінки статистичних взаємозв'язків використовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) при нормальному розподілі і коефіцієнтів кореляції Спірмена у разі асиметричного розподілу. За допомогою точного тесту Фішера проводили порівняння частот досліджуваних показників у групах. Розподіл генотипів за дослідженими поліморфними локусами перевіряли на відповідність умовам рівноваги закону Харді-Вайнберга із застосуванням критерію χ^2 – Пірсона (з поправкою Йейтса для малих вибірок). Для оцінки впливу факторів визначали відношення шансів (ВШ) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ). Діагностичну цінність показників прогностичної моделі визначали за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під ROC-кривою та рівняння логістичної регресії. Статистична значущість встановлена на рівні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час скринінгу з 426 підлітків факт підвищення АТ встановлений у 124 (29,1%) осіб, з них діагноз первинної АГ мали 84 (19,7%) особи. САГ виявлена у 20 (23,8%) осіб, ЛАГ – у 64 (76,2%) осіб. Навантаження тиском за добу у підлітків основної групи було переважно за рахунок систолічного артеріального тиску (САТ).

Проведення ДМАТ у 84 підлітків з АГ дозволило виділити групи в залежності від типу добового профілю АТ, а саме «dipper» виявлений у 6 (30%) підлітків із САГ та у 42 (65,6%) із ЛАГ, «non-dipper» – у 10 (50%) із САГ та у 18 (28%) із ЛАГ, «over-dipper» – виявлений лише у 1 (5%) із САГ, «night-peaker» – у 3 (15%) із САГ і 4 (6,3%) із ЛАГ. За даними добової ЕКГ за Холтером не було виявлено достовірної різниці між показниками ЧСС серед юнаків основної та контрольної групи. Проте незважаючи на відсутність достовірної різниці між юнаками із САГ (30,5 (30,0; 47,0) уд. за 1 хв.) та ЛАГ (31,0 (30,0; 47,0) уд. за 1 хв.) значення мінімальної ЧСС були суттєво меншими, ніж у юнаків групи контролю (45,0 (40,0; 50,0) уд. за 1 хв.). Виявлена достовірна різниця мінімальної ЧСС між дівчатами із ЛАГ (43,0 (30,0; 50,0) уд. за 1 хв.) та контрольною групою (42,0 (46,0; 55,0) уд. за 1 хв.), які тим не менше не досягали критичних значень брадикардії, як у юнаків. При аналізі варіабельності серцевого ритму значення співвідношення LF/HF у підлітків із САГ (1,5 (1,1; 1,9)) були достовірно нижчими у порівнянні з підлітками із ЛАГ (2,1 (1,5; 2,5)) ($p < 0,05$). Водночас виявлені достовірно нижчі значення показника HF (1046 (1002; 1066)) у дівчат із САГ (425 (420; 533)) відносно групи ЛАГ (1125 (978; 1484)) ($p < 0,001$), а також показника LF серед дівчат із САГ (1046 (1002; 1066)) відносно групи ЛАГ (1756 (1267; 1803)) ($p < 0,001$). Це свідчить про зсув симпатопарасимпатичного балансу на користь симпатичного та може мати несприятливе значення у подальшому прогресуванні хвороби.

На підставі даних Ехо-КГ впродовж 6-12 місяців спостереження проведено аналіз показників структурно-функціонального стану серця в динаміці 47 підліткам з АГ, з яких 20 (14 юнаків і 6 дівчат) осіб із САГ та 27 (21 юнак і 6 дівчат) – із ЛАГ у порівнянні з 30 (10 юнаків і 20 дівчат) особами контрольної групи. Ознаки РЛШ у підлітків з АГ, встановлені на другому візиті через 6-12 місяців спостереження мали достовірне переважання показників, отриманих на початку обстеження – першому візиті ($p < 0,05$), тобто відбувалось прогресування РЛШ. Відповідно до класифікації Ganau A., визначали типи РЛШ. Так, якщо на початку обстеження ознаки РЛШ за концентричним типом були виявлені лише у 3 (8,6%) юнаків, то через 6-12 місяців вже 23 (65,7%) юнака основної групи мали РЛШ. Відповідно, серед дівчат на початку обстеження ознаки РЛШ за концентричним типом були виявлені у 4 (33,3%) із САГ, а через 6-12 місяців у 9 (75,0%) дівчат спостерігалось прогресування РЛШ (рис. 2).

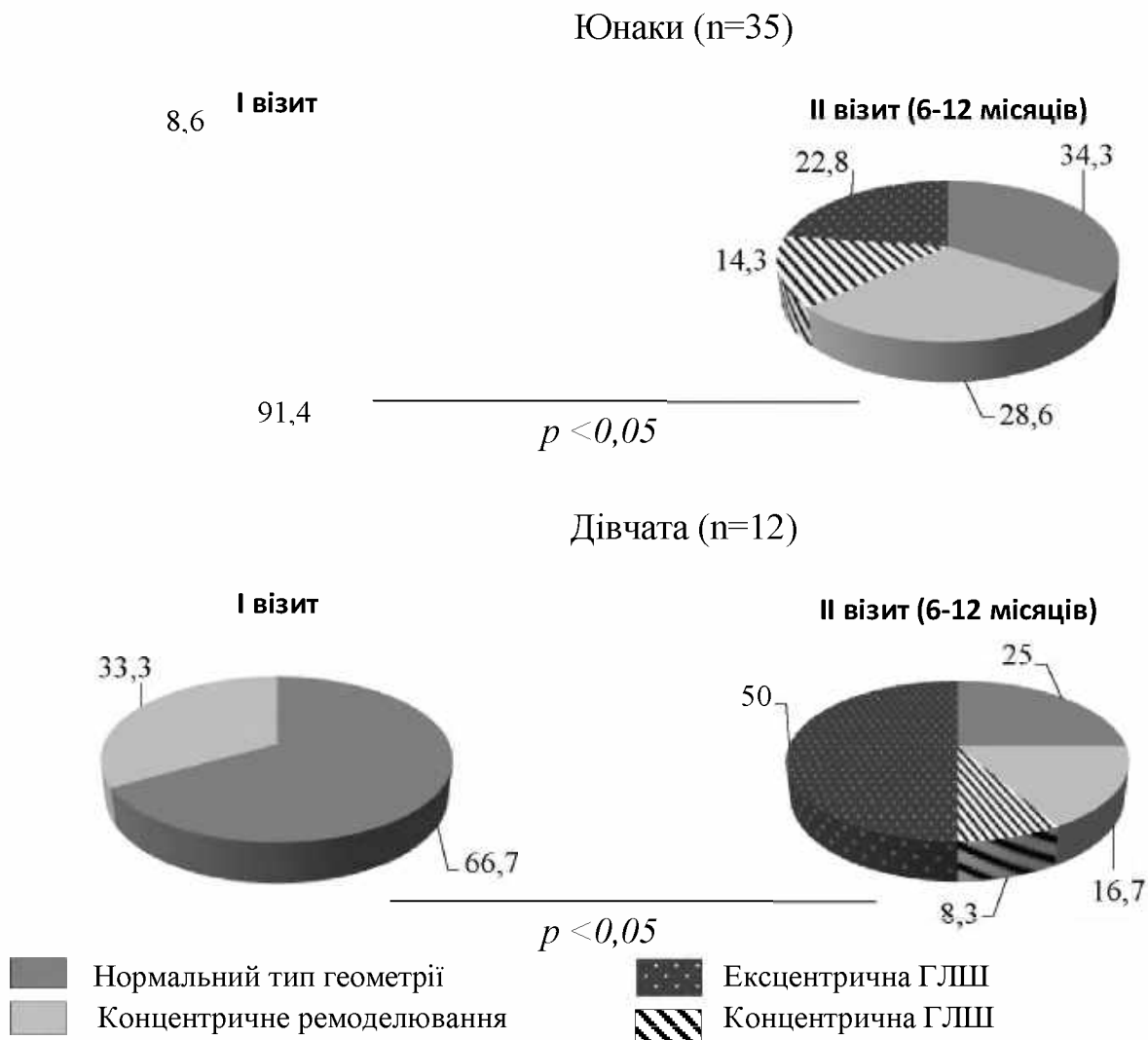


Рисунок 2 – Типи геометрії лівого шлуночка у юнаків і дівчат з АГ в динаміці за даними Ехо-КГ, %

Таким чином, під час першого візиту ознаки РЛШ за концентричним типом за даними Ехо-КГ виявлені у 14,9% підлітків з первинною АГ, а через 6-12 місяців спостереження у 42,5% молодих осіб була виявлена вже ГЛШ за концентричним типом – 12,7%, за ексцентричним типом – 29,8%. Концентричний тип ремоделювання був виявлений у 25,5% осіб. Слід зазначити, що у підлітків контрольної групи не було виявлено РЛШ в жодному випадку. У якості додаткового діагностичного та прогностичного маркеру, що може свідчити про наявність ГЛШ, досліджували ЕКГ-індекс S-L. Позитивним показником індексу S-L вважали суму зубців S₁ та R₅ або R₆ >34,0 мм. На момент встановлення діагнозу АГ статистичний аналіз збігів позитивного індексу S-L і ознак РЛШ не виявив їх суттєвого взаємозв'язку ($r=+0,20$; $p>0,05$). Але результати подальших спостережень показали, що у 14 (29,8%) молодих людей з первинною АГ та позитивним індексом S-L за 6-12 місяців розвинулась ГЛШ.

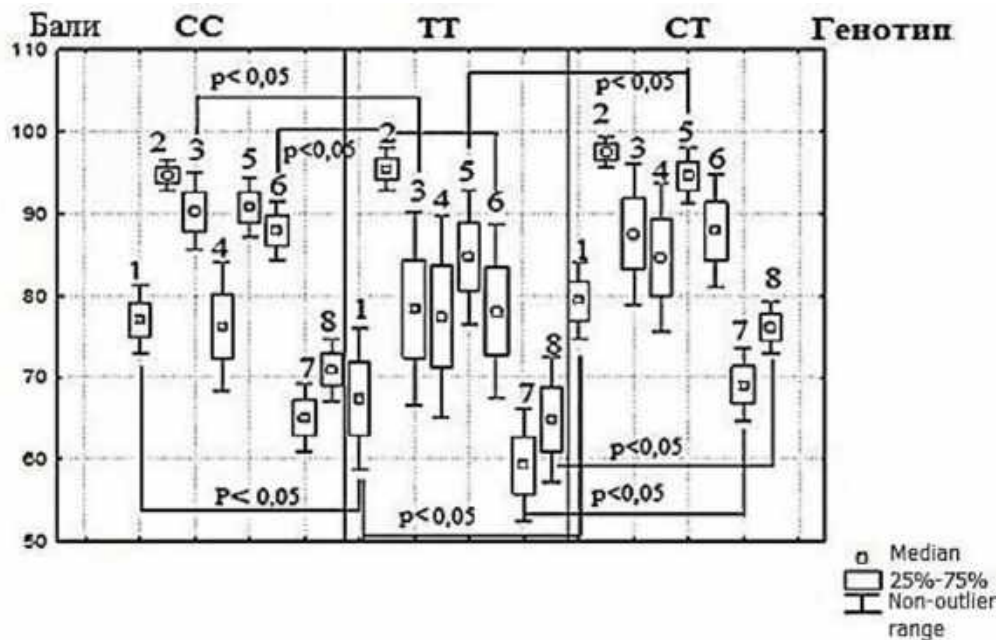
Таким чином, індекс S-L продемонстрував прогностичну властивість передбачення розвитку ГЛШ за 6-12 місяців до її формування. Розраховане ВШ розвитку ГЛШ впродовж 6-12 місяців у молодих людей з АГ та виявленим індексом S-L >34 мм склало 10,3 [95% ДІ 2,62-40,11], $p<0,05$. Чутливість індексу S-L в прогнозуванні розвитку ГЛШ склала 70%, специфічність – 81%, а точність – 77,0%.

Аналіз самооцінок якості життя серед усіх обстежених підлітків при повторному анкетуванні з використанням опитувальника SF-36 виявив односпрямованість кореляційних взаємовідносин у юнаків і дівчат, незалежно від факту наявності або відсутності АГ. Отримані дані дозволили об'єднати і усереднити показники анкет і використовувати їх в подальшому статистичному дослідженні.

На наступному етапі дослідження було припущено, що до числа генів-кандидатів, які беруть участь в реалізації АГ з розвитком гіпертрофії міокарда, входять гени сімейства NFATC, а саме NFATC1 та NFATC4. Проведено молекулярно-генетичне дослідження 74 підліткам (43 юнака і 31 дівчина) основної групи та 30 підліткам (10 юнаків та 20 дівчат) контрольної групи. У підлітків з АГ виявлена висока експресія гену NFATC4 ($17,2\pm 6,2$) і дещо менша NFATC1 ($3,06\pm 0,40$). Тобто рівень експресії даних генів достовірно перевищував в 17 і 3 рази референтні значення, які дорівнювали умовній одиниці ($p<0,05$). З метою виявлення асоціацій генів NFATC1 та NFATC4 з підвищенням АТ, формуванням РЛШ та самооцінками ЯЖ за анкетною SF-36 досліджено поліморфізми зазначених генів. Доведено, що підлітки з АГ – носії алелі C rs7240256 гену NFATC1 в 1,68 рази частіше мають підвищений рівень САТ у порівнянні з особами контрольної групи

(ВШ=2,08 [95% ДІ 1,03-4,18]; $p<0,05$). Водночас визначено переважання частоти алелі G rs2229309 гену NFATC4 та її клінічна асоціація з формуванням РЛШ у підлітків в віці 16-17 років. Таким чином, показники генотипування rs2229309 гену NFATC4 можуть бути використані для прогнозу ризику формування РЛШ у підлітків з АГ.

Зіставлення результатів досліджень експресії і поліморфізмів генів NFATC1 і NFATC4 дали змогу дослідити взаємозв'язок вказаних генів з результатами самооцінок ЯЖ у підлітків з первинною АГ. Дослідження генотипів rs11665469 гену NFATC1 серед підлітків з АГ виявило суттєвий взаємозв'язок генотипу ТТ з низькими оцінками ЯЖ за шкалами SF-36 (рис. 3).



Примітка. Шкали анкети SF-36: 1-GH; 2-PF; 3-RP; 4-RE; 5-SF; 6-BP; 7-VT; 8-MH

Рисунок 3 – Оцінки ЯЖ в балах SF-36 у підлітків з АГ в співвідношенні з генотипами rs11665469 гену NFATC1

Найбільш низькі показники ЯЖ, отримані за наступними шкалами: загального стану здоров'я (GH); рольового функціонування, обумовленого фізичним станом (RP); соціального функціонування (SF); інтенсивності болю (BP); життєвої активності (VT); психічного здоров'я (MH), і статистично відрізнялися ($p<0,05$) від підлітків з АГ– носіїв генотипів CC і CT.

Таким чином, на тлі генотипу TT rs11665469 гену NFATC1 у підлітків з первинною АГ формувалась негативна самооцінка ЯЖ у порівнянні із носіями інших генотипів. Низька самооцінка ЯЖ пацієнтів з АГ, носіїв генотипу

ТТ rs11665469 гену NFATC1, формує загальний «дефіцит» ЯЖ в даній категорії пацієнтів, який проявився найнижчим сумарним показником ЯЖ в балах 601 (477; 711) з 800 максимально можливих балів анкети SF-36 в порівнянні з іншими генотипами. Отримані дані свідчать про взаємозв'язок генів сімейства NFATC з низькими самооцінками ЯЖ підлітків з АГ через прихований вплив на загальний стан здоров'я, який ускладнює перебіг захворювання.

Методологія розробки прогнозування розвитку РЛШ ґрунтувалась на результатах кореляційного аналізу з виявленням таких предикторів, як ТЗСЛШ ($r=+0,53$; $p>0,0001$), індекс маси тіла (ІМТ) ($r=+0,43$; $p>0,01$), середньодобовий пульсовий АТ (ПАТ) ($r=+0,54$; $p>0,0001$), одержаними на початку обстеження. Проведений ROC-аналіз прогностичних ознак з точками відсічення представлений на рисунку 5.

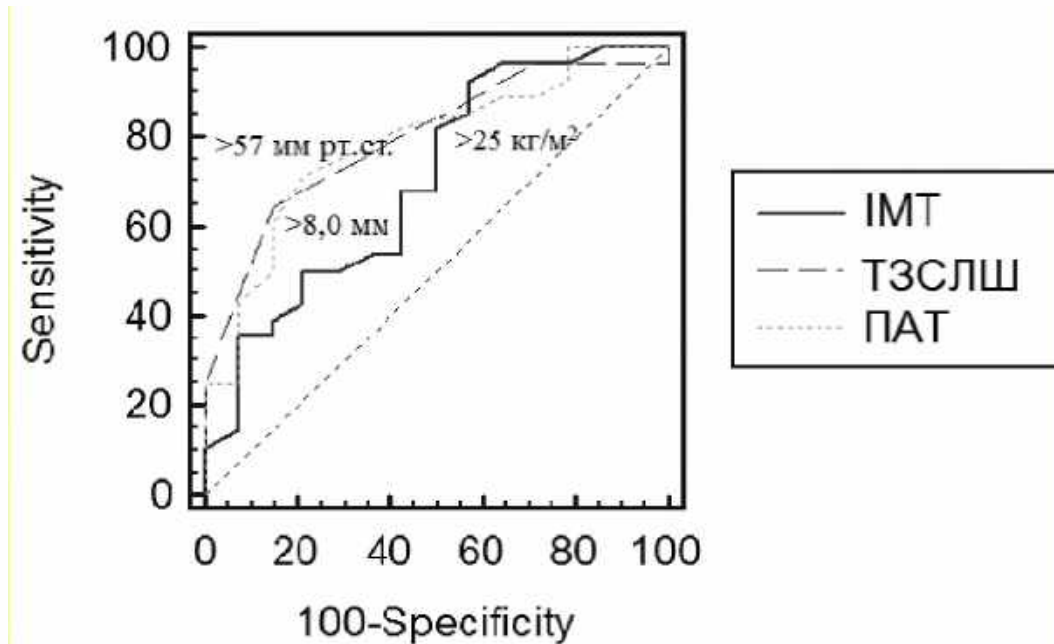


Рисунок 5 – ROC-криві прогнозу розвитку РЛШ на підставі клінічних предикторів

Очікування в майбутньому розвитку РЛШ у підлітків з первинною АГ розраховується за формулою:

$$P = 1 / (1 + \exp^{-z}),$$

де: $z = -3,13 + 0,03 * x_1 + 0,18 * x_2 + 0,02 * x_3$,

x_1 – індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$); x_2 – товщина задньої стінки лівого шлуночка (мм) на момент встановлення діагнозу АГ; x_3 – середньодобовий пульсовий АТ (мм рт. ст.) за методом добового моніторингу АТ.

Таким чином, використання прогностичного рівняння дозволяє інтегрально оцінити сукупність названих ознак в умовах їх індивідуальної мінливості у пацієнтів з АГ.

ВИСНОВКИ

1. Артеріальна гіпертензія відіграє провідну роль в розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій, які суттєво впливають на тривалість та якість життя населення України. За останні десятиріччя спостерігається стале зростання АГ серед підлітків. Захворювання створює певні труднощі в діагностиці, бо на початкових стадіях підлітки не мають скарг. Саме тому для підліткової АГ характерне швидке прогресування з ураженням органів-мішеней, в першу чергу – серця. На сьогодні залишаються невирішеними питання щодо своєчасної діагностики, можливості впливу на фактори ризику кардіоваскулярних ускладнень та удосконалення прогнозування перебігу АГ серед підлітків. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії, що полягає в удосконаленні діагностики первинної артеріальної гіпертензії у підлітків та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка на підставі вивчення показників артеріального тиску за рахунок офісного та добового його вимірювання, електрофізіологічного, структурно-функціонального стану лівого шлуночка, молекулярно-генетичного дослідження та самооцінки якості життя.

2. На момент встановлення діагнозу первинної АГ у підлітків 16-17 років виявлені середні офісні цифри САТ $127 \pm 0,9$ та ДАТ $76 \pm 0,6$. За даними ДМАТ з 84 підлітків основної групи САГ встановлена – у 20 (23,8%) осіб, ЛАГ – у 64 (76,2%). Добовий профіль АГ типу «dipper» виявлений у 6 (30%) підлітків із САГ та у 42 (65,6%) із ЛАГ, типу «non-dipper» – у 10 (50%) із САГ та у 18 (28%) із ЛАГ, типу «over-dipper» виявлений лише у 1 (5%) із САГ, типу «night-peaker» – у 3 (15%) із САГ і 4 (6,3%) із ЛАГ.

3. Поширеність підвищених цифр АТ ≥ 90 перцентилі серед 426 обстежених під час проведення профілактичного огляду підлітків 16-17 років складає 29,1%, з яких в 67,7% випадків підтвердилась первинна АГ. На підставі подальших офісних вимірів АТ, проведеного ДМАТ, клініко-лабораторних та інструментальних досліджень діагноз первинної АГ встановлений у 19,7% осіб від загальної кількості підлітків, які до цього не були обізнані про наявність у них захворювання.

4. Ехокардіографічні ознаки ремоделювання ЛШ за концентричним типом виявлені у 14,9% підлітків на момент встановлення діагнозу первинної АГ. У 42,5% обстежених з АГ в подальшому впродовж 6-12 місяців спостереження розвинулась ГЛШ, а саме ГЛШ за концентричним типом – у

12,7% та ГЛШ за ексцентричним типом – у 29,8%. Концентричний тип ремоделювання виявлений у 25,5% осіб. ЕКГ-індекс Соколова-Лайона продемонстрував прогностичну властивість щодо передбачення розвитку ГЛШ за 6-12 місяців до її клінічного підтвердження (ВШ=10,3 [95% ДІ 2,62-40,11]; $p<0,05$) з чутливістю 70%, специфічністю – 81% та точністю – 77,0%.

5. Підлітки – носії алелі С rs7240256 гену NFATC1 знаходяться у стані ризику підвищеного АТ, а саме систолічного (ВШ=2,08 [95% ДІ 1,03-4,18]; $p<0,05$). Встановлена асоціація алелі G rs2229309 гену NFATC4 з розвитком ремоделювання ЛШ у підлітків з первинною АГ та високий рівень експресії цього гену, який перевищує у 17 разів контрольні показники.

6. Низькі самооцінки ЯЖ пацієнтів з АГ, а саме загального рівня здоров'я, фізичного функціонування, емоційного стану, а також наявності різноманітних больових симптомів, властива підліткам з генотипом ТТ rs11665469 гену NFATC1, що підтверджується зворотнім взаємозв'язком високого рівня експресії цього гену ($r=-0,40$; $p<0,05$) із заниженими самооцінками ЯЖ.

7. Прогностичними ознаками розвитку РЛШ за результатами ROC-аналізу з розрахунком рівняння логістичної регресії є товщина задньої стінки лівого шлуночка серця $>0,8$ мм ($r=+0,53$; $p<0,05$), середньодобовий пульсовий АТ за добовим моніторингом >57 мм рт. ст. ($r=+0,54$; $p<0,05$) та ІМТ >25 кг/м² ($r=+0,43$; $p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виявленні у підлітків 16-17 років офісних цифр АТ $\geq 120/80$ мм рт. ст. щонайменше два рази з інтервалом в один-два тижні слід продовжити офісні вимірювання АТ та провести його добове моніторування, клініко-лабораторне обстеження, Ехо-КГ, ЕКГ з розрахунком індексу Соколова-Лайона з метою діагностики первинної АГ і визначення ризику ремоделювання ЛШ.

2. Показниками ризику розвитку ремоделювання ЛШ на момент встановлення діагнозу первинної АГ є товщина задньої стінки лівого шлуночка серця (ТЗСЛШ) $>8,0$ мм, середньодобовий пульсовий АТ (ПАТ) >57 мм рт. ст. та індекс маси тіла (ІМТ) >25 кг/м². Прогнозування здійснюється за формулою: $P=1/(1+\exp^{-z})$, де $z=-3,13+0,03*ІМТ+0,18*ТЗСЛШ+0,02*ПАТ$. При отриманні значення $P>0,5$ прогнозується розвиток ремоделювання ЛШ впродовж найближчих 6-12 місяців. В цьому разі доцільне призначення медикаментозного лікування на тлі немедикаментозного.

3. Підліткам з первинною АГ рекомендовано визначати наявність алелі G rs2229309 гену NFATC4 з метою віднесення їх до групи ризику розвитку ремоделювання ЛШ.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Товма А. В. Прогностичні ознаки ускладненого перебігу первинної артеріальної гіпертензії у підлітків 16-17 років. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 3, № 4. С. 225–228.

2. Іванько О. Г., Товма А. В., Каменщик А. В., Пацера М. В. Индекс Sokolow-Lyon у подростков с артериальной гипертензией в прогнозе концентрической гипертрофии левого желудочка сердца в отдаленный период наблюдения. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 1 (100). С. 14–20. *(Здобувачем здійснено літературний пошук, відбір пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, підготовлено статтю до друку).*

3. Товма А. В., Камышный А. М., Каменщик А. В., Іванько О. Г. Значение однонуклеотидных полиморфизмов генов семейства NFATC в развитии гипертрофии левого желудочка при первичной артериальной гипертензии у подростков. *Патологія*. 2017. № 3 (41). С. 282–286. *(Здобувачем проведено збір первинного матеріалу, інструментальне обстеження пацієнтів в динаміці).*

4. Досвід організації допомоги студентам з первинною артеріальною гіпертензією в Запорізькому державному медичному університеті / О. Г. Іванько, А. В. Товма, М. В. Пацера, Н. Г. Волох. *Совр. педиатрія*. 2018. № 3 (91). С. 12–17. *(Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

5. Іванько О. Г., Товма А. В. Влияние генотипов NFATC1 и NFATC4 на самооценку качества жизни у подростков 16-18 лет с первичной артериальной гипертензией. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 3, № 5. С. 432–437. *(Здобувачем здійснено відбір хворих, їх клінічне обстеження, статистичний аналіз матеріалу, сформульовано висновки, узагальнення та підготовлено статтю до друку).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Федченко А. В. Значение опросника SF-36 у подростков с артериальной гипертензией в планировании лечебных и профилактических мероприятий. *Інновації в медицині* : тези доп. 83-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених із міжнар. участю (27-28 бер. 2014 р., м. Івано-Франківськ). Івано-Франківськ, 2014. С. 139.

7. Федченко А. В. Специфичность компонентов анкеты SF-36 в изучении состояния здоровья подростков с артериальной гипертензией. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014* : тези доп. 74 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих

вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (15-16 трав. 2014 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2014. С. 145.

8. Федченко А. В. Медико-генетические исследования в определении риска развития гипертонической болезни в подростковом возрасте. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2015* : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием (15-17 апр. 2015 г.). Минск, 2015. С. 659.

9. Федченко А. В. Эффективность скрининга при выявлении артериальной гипертензии у студентов медицинского университета. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016* : матеріали Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (12-13 трав.2016 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2016. С. 217.

10. Федченко А. В. Скрининговые мероприятия в выявлении артериальной гипертензии студентов медицинского университета. *Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. VIII Конгресс педиатров стран СНГ; Материнство и детство - достижения, проблемы и перспективы*: междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию со дня основания Нац. центра охраны материнства и детства: тез. конгресса и конференции (22-23 сент. г. Бишкек, 2016 г.). Бишкек, 2016. С. 91–92.

11. Федченко А. В. Эффективность мероприятий по выявлению артериальной гипертензии у студентов медицинского университета. *Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Профілактика неінфекційних захворювань учнівської молоді* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (17-18 листоп. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 93–94.

12. Товма А. В. Ассоциация раннего развития гипертрофии левого желудочка сердца при артериальной гипертензии и аллели G rs2229309 гена NFATC4. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (11-12 трав. 2017 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2017. С. 119–120.

13. Товма А. В. Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов семейства NFATC в формировании гипертрофии левого желудочка при первичной артериальной гипертензии у подростков. *Проблемы биологии и медицины*. 2017. № 2.1 (95) : материалы 71-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Актуальные проблемы современной медицины - 2017» (18-19 мая 2017 г., г. Самарканд). С. 325.

14. Иванько О. Г., Федченко А. В. Оптимизация медикаментозного лечения у подростков с артериальной гипертензией. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук 2013*:

тези доп. II регіон. наук. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених (21 груд. 2013 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2013. С. 104–105. *(Здобувачем проведено збір первинного матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовлено тези до друку).*

15. Іванько О. Г., Федченко А. В. Качество жизни как предиктор-корректор артериальной гипертензии у подростков. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією* : матеріали наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю з нагоди 30-річчя заснування кафедри педіатрії №2 та 75-річчя завідувача кафедри педіатрії №2, заслуженого лікаря України, д.мед.н., проф. Ю.В. Одинця (21 бер. 2014 р., м. Харків). Харків, 2014. С. 262–263. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, створено електронну базу даних, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки, написано та оформлено тези).*

16. Іванько О. Г., Федченко А. В. Значение медико-генетических исследований в подростковом возрасте в определении риска развития гипертонической болезни и способов ее профилактики. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією* : матеріали Укр. наук.-практ. конф. лікарів - педіатрів з міжнар. участю, присвяч. 210-й річниці Харківського нац. мед. ун-ту (20 бер. 2015 р., м. Харків). Харків, 2015. С. 41–42. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки).*

17. Влияние диетотерапии и физической реабилитации на молодых людей с артериальной гипертензией / В. Я. Пидкова, А. С. Круть, Е. В. Недельская, А. В. Федченко. *Педіатрична гастроентерологія: наука і практика* : матеріали Міжрегіон. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті проф. Ю. В. Белоусова (15 трав. 2015 р., м. Харків). Харків, 2015. С. 70–72. *(Здобувачем створено електронну базу даних, здійснено статистичну обробку матеріалу, оформлено тези).*

18. Пацера М. В., Іванько О. Г., Федченко А. В. Перспектива ранньої діагностики гіпертонічної хвороби у підлітків 16-17 років в умовах вищого навчального закладу. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015. Т. 8, № 1 : матеріали XI конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (7-8 жовт. 2015 р., м. Київ). С. 72. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, здійснено статистичну обробку результатів дослідження та аналіз отриманих даних, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).*

19. Федченко А. В., Іванько О. Г. Самооцінка якості життя підлітків з артеріальною гіпертензією за анкетною SF-36. *Проблемні питання діагностики*

та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Укр. наук.- практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю (18 бер. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 168–169. (Здобувачеві належить ідея тез, проведено анкетування пацієнтів, здійснена статистична обробка результатів дослідження).

20. Федченко А. В., Пацера М. В., Іванько О. Г. Фізична реабілітація студентів першого курсу з артеріальною гіпертензією в умовах вищого навчального закладу. *Артериальная гипертензия*. 2016. № 3 (47). С. 98–99. (Здобувачем здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки та підготовлено тези до друку).

21. Федченко А. В., Іванько О. Г. Ефективність скринінгу артеріальної гіпертензії у студентів - підлітків, які починають навчання у медичному університеті. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. Т. 10, № 1: матеріали XIII з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (10-12 жовт. 2016 р., м. Київ). С. 102–103. (Здобувачем проведено відбір хворих та їх клінічне обстеження, здійснено статистичну обробку отриманих даних).

22. Іванько О. Г., Товма А. В., Пацера М. В. Значення одонуклеотидних поліморфізмів генів сімейства NFATC в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця при первинній артеріальній гіпертензії у підлітків. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. Т. 11, № 3: матеріали XII з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (10-12 жовт. 2017 р., м. Київ). С. 22–23. (Здобувачем проведено збір первинного матеріалу, інструментальне обстеження пацієнтів, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки).

23. Пацера М. В., Товма А. В., Іванько О. Г. Гетерозиготність з переважанням алелі G rs2229309 гена NFATC4 у прогнозі гіпертрофії серця у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією. *Актуальні питання фізіології, патології та організація медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Проблемні питання коморбідних станів у дітей та підлітків*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (16-17 листоп. 2017 р., м. Харків). Харків, 2017. С. 112. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, створено електронну базу даних, оформлено тези до друку).

24. Tovma A. V., Patsera M. V., Ivanko O. H. The connection single-nucleotides polymorphism of the NFATC genes with left ventricular hypertrophy prediction in adolescents with arterial hypertension. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали II міжнар. наук.- практ. конф. (28-29 бер. 2018 р., м. Харків). Т. 2. С. 25. (Здобувачем проведено відбір хворих, здійснено статистичну обробку матеріалу).

25. Іванько О. Г., Товма А. В. Досвід організації медичної допомоги студентам у віці 16-21 років з первинною артеріальною гіпертензією. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : збірка тез Всеукр. наук.-практ. конф. (18-25 квіт., 30 трав. 2018 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2018. С. 56. (Здобувачем проведено збір первинного матеріалу, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

26. Іванько О. Г., Пацера М. В., Товма А. В. Значення однонуклеотидних поліморфізмів гену COL21A1 у розвитку первинної артеріальної гіпертензії у молодих осіб. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. Т. 12, № 3 : матеріали XIII з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (9-11 жовт. 2018 р., м. Київ). С. 51–52. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки).

27. Іванько О. Г., Пацера М. В., Товма А. В. Вплив генів NFATC1 та NFATC4 на показники якості життя за анкетною SF-36 у підлітків 16-17 років з первинною артеріальною гіпертензією. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. Т. 12, № 3 : матеріали XIII з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (9-11 жовт. 2018 р., м. Київ). С. 61–62. (Здобувачем проведено збір первинного матеріалу, клінічне обстеження групи пацієнтів, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки).

28. Застосування здоров'язбережувальної технології для профілактики та лікування артеріальної гіпертензії у підлітків та молодих людей / О. Г. Іванько, Є. Л. Михалюк, В. Я. Підкова С. М. Малахова, А. В. Товма, М. В. Пацера. *Сучасні здоров'язбережувальні технології* / за заг. ред. Ю. Д. Бойчука. Х.: Оригінал, 2018. С. 237–247. (Здобувачем проведено збір первинного матеріалу, клінічне обстеження пацієнтів, здійснено статистичну обробку матеріалу).

29. Пацера М. В., Іванько О. Г., Товма А. В. Принципи організації допомоги студентам першого курсу з первинною артеріальною гіпертензією у ВНЗ. Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. *Сьогодення та майбутнє підліткової медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (15-16 листоп. 2018 р., м. Харків). Харків, 2018. С. 94–95. (Здобувачеві належить ідея тез, здійснено статистичну обробку отриманого матеріалу та підготовлено тези до друку).

30. Іванько О. Г., Товма А. В., Пацера М. В. Терапевтична тактика при проведенні профілактичних оглядів підлітків 16-17 років з артеріальною гіпертензією. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (14-15 бер. 2019 р., м. Харків). Харків, 2019. Т. 2. С. 112–113. (Здобувачем проведено збір

первинного матеріалу, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки).

31. Іванько О. Г., Товма А. В., Пацера М. В. Еналаприл не знижує ефект високої експресії гену NFATC1 у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (14-15 бер. 2019 р., м. Харків). Харків, 2019. Т. 2. С. 114. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, здійснено статистичну обробку матеріалу, оформлено тези до друку).*

32. Товма А.В., Пацера М.В., Іванько О.Г. Асоціації самооцінок якості життя підлітків хворих на артеріальну гіпертензію з генотипами генів сімейства NFATC. *Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині* : збірка тез Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (11-12 квіт. 2019 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2019. С. 53–54. *(Здобувачем проведено збір первинного матеріалу, клінічне обстеження пацієнтів, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки).*

33. Товма А. В., Іванько О. Г., Пацера М. В. Визначення показань до фізичної реабілітації підлітків з первинною артеріальною гіпертензією з використанням клініко-математичного прогнозування. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. Т. 13, № 3 : матеріали XIV з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (8-10 жовт. 2019 р., м. Київ). С. 48–49. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

34. Патент 123000 Україна, МПК (2006.01) А61В 5/0402, А61В 5/02. Спосіб прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків 15-18 років з первинною артеріальною гіпертензією / А. В. Товма, М. В. Пацера, А. В. Каменщик, О. Г. Іванько. № u2017 06238 ; заявл. 19.06.17 ; опубл. 12.02.18, Бюл. № 3. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлено заявки).*

АНОТАЦІЯ

Товма А. В. Удосконалення діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка (РЛШ) у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією (АГ) на підставі вивчення офісного та добового артеріального тиску (АТ), електрофізіологічного, структурно-функціонального стану міокарда, молекулярно-генетичного дослідження та самооцінок якості життя. Під час діагностичного скринінгу офісним методом проведено вимірювання АТ у 426 підлітків 16-17 років. Середній вік хворих склав $17,10 \pm 0,05$ років. Факт підвищення АТ встановлений у 124 (29,1%) осіб, які склали групу з ймовірним діагнозом первинної АГ. До контрольної групи залучено 34 особи з нормотензією. За результатами ДМАТ та поглибленого клінічного обстеження, що виключало вторинну гіпертензію, у 84 (19,7%) підлітків серед усіх обстежених АГ визначена як первинна. На момент встановлення діагнозу первинної АГ ехокардіографічні ознаки РЛШ за концентричним типом виявлені у 14,9% підлітків. У 42,5% обстежених з АГ в подальшому впродовж 6-12 місяців спостереження розвинулась ГЛШ, а саме ГЛШ за концентричним типом – у 12,7% та ГЛШ за ексцентричним типом – у 29,8%. Концентричний тип ремоделювання виявлений у 25,5% осіб. У підлітків з первинною АГ визначено прогностичне значення ЕКГ-індексу Соколова-Лайона в розвитку ГЛШ за 6-12 місяців до її клінічного підтвердження ($ВШ=10,3$ [95% ДІ 2,62-40,11]; $p < 0,05$) з чутливістю 70%, специфічністю – 81% та точністю – 77,0%. За результатами молекулярно-генетичного дослідження у підлітків з первинною АГ встановлено взаємозв'язок алелі С rs7240256 гену NFATC1 з підвищеним рівнем систолічного АТ, а також алелі G rs2229309 гену NFATC4 із розвитком РЛШ. На підставі проведеного анкетування із застосуванням опитувальника SF-36 та вивчення поліморфізмів генів NFATC1 і NFATC4 встановлено, що зниження самооцінок якості життя у підлітків з первинною АГ асоціюється з генотипом ТТ rs11665469 гену NFATC1. Визначені прогностичні ознаки розвитку РЛШ у пацієнтів з первинною АГ на момент встановлення діагнозу на підставі проведеного ROC-аналізу з розрахунком рівняння логістичної регресії, яке включає товщину задньої стінки ЛШ $>8,0$ мм, середньодобовий пульсовий АТ >57 мм рт. ст. та індекс маси тіла >25 кг/м².

Ключові слова: гіпертензія, артеріальний тиск, підлітки, якість життя, ремоделювання лівого шлуночка, поліморфізм генів NFATC.

АННОТАЦІЯ

Товма А. В. Усовершенствование диагностики и прогнозирования развития ремоделирования левого желудочка у подростков с первичной артериальной гипертензией. – На правах рукописи. Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет, МОЗ Украины, Запорожье, 2020.

Диссертационная работа посвящена усовершенствованию диагностики и прогнозирования развития ремоделирования левого желудочка (РЛЖ) у подростков с первичной артериальной гипертензией (АГ) на основании изучения офисного и суточного артериального давления (АД), электрофизиологического, структурно-функционального состояния миокарда, молекулярно-генетического исследования и самооценок качества жизни. Выявлено прогностическое значение ЭКГ-индекса Соколова-Лайона на момент установления диагноза первичной АГ у подростков в развитии гипертрофии левого желудочка за 6-12 месяцев до ее клинического подтверждения. Выявлено, что снижение качества жизни у подростков с первичной АГ определяется генотипом TT rs11665469 гена NFATC1. Установлена ассоциация аллели C rs7240256 гена NFATC1 с повышенным уровнем систолического АД, а также аллели G rs2229309 гена NFATC4 с развитием РЛЖ. Определены предикторы развития РЛЖ на момент установления диагноза АГ, а именно толщина задней стенки левого желудочка $>8,0$ мм, среднесуточное пульсовое АД >57 мм рт. ст. и индекс массы тела >25 кг/м².

Ключевые слова: гипертензия, артериальное давление, подростки, качество жизни, ремоделирование левого желудочка, полиморфизм генов NFATC.

ANNOTATION

Tovma A.V. Improvement of diagnosis and prediction of the development of left ventricular remodeling in adolescents with primary hypertension. – On the rights of manuscript.

Thesis for the scientific a degree of a Candidate of Medical Sciences (Ph.D.) on the specialty 14.01.10 – Pediatrics. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2020.

The thesis is devoted to improving diagnosis and prediction of the development of left ventricular remodeling in adolescents with primary hypertension based on the study of blood pressure through office and ambulatory blood pressure measurements, electrophysiological, structural and functional state of the myocardium, molecular genetic research and quality of life self-assessment. The prognostic value of the ECG index Sokolow-Lyon at the time of diagnosis of primary hypertension in adolescents in the development of LV hypertrophy 6-12 months before its clinical proved. It was revealed that a decrease in the quality of life in adolescents with primary hypertension is determined by the TT genotype rs11665469 of the NFATC1 gene. An association of the C rs7240256 allele of the NFATC1 gene with an increased level of

systolic blood pressure, as well as of the G allele rs2229309 of the NFATC4 gene with development left ventricular remodeling, was established. The predictors of the development of left ventricular remodeling were determined at the time of the diagnosis of hypertension: thickness of the posterior wall of the left ventricle >8.0 mm, average daily pulse BP >57 mm Hg and a body mass index >25 kg/m².

Key words: hypertension, blood pressure, adolescents, quality of life, left ventricular remodeling, NFATC gene polymorphism.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
ГЛШ	- гіпертрофія лівого шлуночка
ДМАТ	- добове моніторування артеріального тиску
ЕКГ	- електрокардіограма
Ехо-КГ	- ехокардіографія
ЛАГ	- лабільна артеріальна гіпертензія
ЛШ	- лівий шлуночок
ПАТ	- пульсовий артеріальний тиск
РЛШ	- ремоделювання лівого шлуночка
САГ	- стабільна артеріальна гіпертензія
ТЗСЛШ	- товщина задньої стінки лівого шлуночка
ЯЖ	- якість життя
NFATC	- ядерний фактор активованих Т-клітин (Nuclear factor of activated T-cells)
SF-36	- короткий опіс опитування стану здоров'я (36-Item Short-Form-Health Survey)
S-L	- індекс Соколова-Лайона (Sokolow-Lyon index)

Підписано до друку 14.07.2020. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,0

Наклад – 100 прим. Замовлення № 8860.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.