

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТОВМА АНАСТАСІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.12-008.331.1-06:616.11.6]-07-08-053.6

ДИСЕРТАЦІЯ


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

14.01.10 – педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 А.В.Товма

Науковий керівник – **Іванько Олег Григорович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2020

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 (22 – Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2020 р.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією на підставі вивчення рівня артеріального тиску за рахунок офісного та добового його вимірювання, електрофізіологічного, структурно-функціонального стану міокарда, молекулярно-генетичного дослідження та самооцінок якості життя.

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 гіпертонічної хвороби та симптоматичної 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 захворювання; набуті та вроджені вади серця; вагітність.

Обстеження проводилось у денному стаціонарі соматичного профілю дитячого поліклінічного відділення КУ «6-ої міської клінічної лікарні» м.Запоріжжя, на базі кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького

державного медичного університету, на базі Центру медичної реабілітації та профілактики Запорізького державного медичного університету, також був задіяний Відділ молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Під час щорічних профілактичних оглядів підліткам 16-17 років медичного університету проведено офісне вимірювання АТ для виявлення серед них осіб з підвищеними цифрами АТ за ознакою «перевищення 120/80 мм рт. ст.». Середній вік хворих склав $17,10 \pm 0,05$ років. Під час скринінгу офісним методом виміряно АТ у 426 підлітків 16-17 років, факт його підвищення встановлений у 124 (29,1%) осіб, які склали групу з ймовірним діагнозом первинної АГ. Дослідження показало достатню ефективність скринінгу виявлення АГ у підлітків. До контрольної групи залучено 34 особи з нормотензією.

За результатами ДМАТ та поглибленого клінічного обстеження, що виключало вторинну гіпертензію, у 84 підлітків (19,7%) АГ визначена як первинна. САГ виявлена у 20 (23,8%) осіб, ЛАГ – у 64 (76,2%) осіб. На підставі ДМАТ добовий профіль АТ 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.

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. Показники 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 розвитку РЛШ. Для підтвердження прогресивного розвитку РЛШ у підлітків з первинною АГ в динаміці визначали типи РЛШ відповідно до класифікації Ganau A. На момент встановлення діагнозу первинної АГ ознаки РЛШ за концентричним типом виявлені у 14,9% підлітків, 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 виявлений у 25,5% осіб.

У якості додаткового діагностичного та прогностичного маркеру, що може свідчити про наявність ГЛШ, розраховували вольтажний ЕКГ-індекс Соколова-Лайона (S-L). Позитивним показником індексу S-L вважали суму зубців S_1 та R_5 або $R_6 > 34,0$ 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.

Індекс S-L продемонстрував прогностичну можливість 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%. Тобто ЕКГ ознаки ГЛШ нерідко передують структурно-функціональним змінам міокарда, які пізніше виявляються методом Ехо-КГ.

Самооцінки ЯЖ пацієнтами з АГ можуть виявити перші ознаки порушення загального стану здоров'я, які важко діагностуються на ранніх стадіях у молодих пацієнтів з АГ. Особливістю дослідження стало подвійне анкетування підлітків (на початку дослідження у віці 16-17 років і через 6-12 місяців) з використанням опитувальника SF-36, яке здатне підвищити загальну релевантність опитування. Слід зазначити, що коефіцієнти парної кореляції оцінок за шкалами між першим і другим анкетуванням були високими (у юнаків 0,82 при $p < 0,001$, у дівчат 0,76 при $p < 0,01$), що свідчило про значний ступінь відповідності оцінок одна одній. Всі показники анкети, незалежно від того, були вони отримані на початку дослідження або через 6-12 місяців, не розрізнялися ні у юнаків, ні у дівчат. Однотипність відповідей відмічена також в групах підлітків з АГ незалежно від статі. Самооцінка стану здоров'я за всіма показниками у дівчат відповідала таким же у юнаків, як в основній, так і в контрольній групі. 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 ($3,06 \pm 0,40$). 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 підвищеним АТ, формуванням РЛШ та самооцінками ЯЖ за анкетною SF-36 досліджено поліморфізми зазначених генів. Доведено, що підлітки з АГ – носії алелі С rs7240256 гену NFATC1 в 1,68 рази частіше мають підвищений рівень САТ у порівнянні з особами контрольної групи (OR=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. Отримані дані можуть бути використані для прогнозування перебігу АГ у підлітків.

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. На тлі генотипу ТТ 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.

Розвиток ремоделювання ЛШ у підлітків 16-17 років з підвищеним АТ створює передумови для визначення несприятливих предикторів цього стану та розробки способу індивідуального прогнозування перебігу первинної АГ, а саме прогнозування розвитку РЛШ. Після проведеного кореляційного аналізу встановлена наявність статистично значущих зв'язків розвитку

ремоделювання ЛШ у підлітків з АГ впродовж 6-12 місяців з ТЗСЛШ ($r=+0,53; p=0,0001$), ІМТ ($r=+0,43; p=0,01$) та ПАТ ($r=+0,54; p=0,0001$). 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.).

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

Наукова новизна одержаних 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 з 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 АТ 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 впродовж 6-12 місяців.

Практичне значення одержаних 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 одонуклеотидних поліморфізмів та експресії генів NFATC1 і NFATC4, як додаткового засобу стратифікації пацієнтів за ризиками прогресування хвороби.

Ключові слова: гіпертензія, артеріальний тиск, підлітки, якість життя, ремоделювання лівого шлуночка, індекс Соколова-Лайона, генна експресія, поліморфізм генів NFATC.

ABSTRACT

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 defense will be held at the specialized scientific council D 17.600.02 of Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 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.

Inclusion criteria for participating in the study were: ages from 16 to 17 years 11 months 29 days; blood pressure (BP) readings $\geq 120/80$ mm Hg in two out

of three consecutive office measurements with an interval of 1-2 weeks; obtaining the informed consent of adolescents and their parents.

Exclusion criteria for the study: diagnosis of hypertonic disease and symptomatic hypertension; diabetes mellitus; class II/III obesity and other endocrine diseases; acute infectious diseases; acute chronic kidney and liver diseases; hematological, oncological and systemic diseases; acquired and congenital heart defects; pregnancy.

The examination was carried out in the somatic outpatient department of Pediatrics Unit of the Municipal Institution “City Clinical Hospital №6” in Zaporizhzhia, based on the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases at Zaporizhzhia State Medical University, based on the Center for Medical Rehabilitation and Prevention of Zaporizhzhia State Medical University, the Department of Molecular genetic studies of the Educational Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University.

During the annual physical examination of adolescents of 16-17 years old at the Medical University, an office BP measurement was carried out to identify among them individuals with elevated BP readings on the basis of “higher than 120/80 mm Hg”. The average age of patients was 17.10 ± 0.05 years. During screening using the ABPM method, BP was measured in 426 adolescents of 16-17 years old; its elevation was factually confirmed in 124 (29.1%) individuals, which made up a group with a probable diagnosis of primary hypertension. The study has shown sufficient screening effectiveness for the detection of hypertension in adolescents. The control group included 34 people with normotension.

According to the results of ABPM and an in-depth clinical examination, secondary hypertension was excluded. In 84 adolescents (19.7%) hypertension was defined as primary. Stable arterial hypertension (SAH) was found in 20 (23.8%) patients, labile AH (LAH) – in 64 (76.2%). The daily profile of BP type “dipper” was found in 6 (30%) adolescents with SAH and in 42 (65.6%) with LAH, the “non-dipper” type – in 10 (50%) adolescents with SAH and in 18 (28%) with LAH,

the “over-dipper” type was identified only in 1 (5%) patient with SAH, type “night-peaker” – in 3 (15%) adolescents with SAH and 4 (6.3%) with LAH.

In accordance with Holter monitor data, there was no significant difference between heart rate indicators among young men of the main and control groups. However, despite the absence of a broad difference between young men with SAH (30.5 (30.0; 47.0) bpm) and LAH (31.0 (30.0; 47.0) bpm.), the normal resting heart rate was distinctly less than that of the boys of the control group (45.0 (40.0; 50.0) bpm.). A substantial difference in the normal resting heart rate was found between girls with LAH (43.0 (30.0; 50.0) bpm.) and the control group (42.0 (46.0; 55.0) bpm.), which nevertheless did not reach the bradycardia threshold, as it did in young men. In the analysis of heart rate variability, the LF/HF ratio in adolescents with SAH (1.5 (1.1; 1.9)) was considerably lower compared to adolescents with LAH (2.1 (1.5; 2.5)), ($p < 0.05$). At the same time, significantly lower HF indicators (1046 (1002; 1066)) were found in girls with SAH (425 (420; 533)) in comparison to the LAH group (1125 (978; 1484)) ($p < 0.001$), as well as LF among girls with SAH (1046 (1002; 1066)) comparatively with the LAH group (1756 (1267; 1803)) ($p < 0.001$). This illustrates a shift in the sympatoparasymphathetic balance in favor of a sympathetic and may have unfavorable indicators in the further progression of the disease.

Based on the echocardiography data, during 6-12 months of routine follow-up, the analysis of the structural and functional state of the heart over time was carried out involving 47 adolescents with AH, of which 20 (14 boys and 6 girls) were individuals with SAH and 27 (21 boys and 6 girls) - with LAH compared with 30 (10 boys and 20 girls) patients in the control group. The indicators of left ventricular remodeling in adolescents with AH, identified at the second visit after 6-12 months of follow-up, had a significant predominance over the indicators obtained at the beginning of the examination – the first visit ($p < 0.05$), that is, the development of left ventricular remodeling was progressing. To confirm the progressive development of left ventricular remodeling in adolescents with primary hypertension over time, the types of left ventricular remodeling were determined in

accordance with the A.Ganau's classification. At the time of diagnosis of primary hypertension, signs of concentric left ventricular remodeling were found in 14.9% of adolescents, and after 6-12 months of follow-up 42.5% of young people were diagnosed with left ventricular hypertrophy (LVH): 12.7% of them with concentric hypertrophy, 29.8% – with eccentric hypertrophy. Concentric remodeling was revealed in 25.5% of individuals.

As an additional diagnostic and prognostic marker, which may indicate the presence of LVH, the Sokolow-Lyon (S-L) voltage-based electrocardiography (ECG) index was calculated. The sum of the S_1 wave and $R_5/R_6 > 34.0$ mm was considered a positive indicator of the S-L index. At the time of diagnosis of hypertension, a statistical analysis of the coincidence of the positive S-L index and the signs of left ventricular remodeling did not reveal their significant relationship ($r=+0.20$; $p>0.05$). But the results of further observations showed that 14 (29.8%) young people with primary hypertension and a positive S-L index developed LVH in 6-12 months.

The S-L index demonstrated the prognostic ability of LVH development 6-12 months before its formation. The calculated odds ratio (OR) of LVH development for 6-12 months in young people with hypertension and a detected S-L index > 34 mm was 10.3 [95% CI 2.62-40.11], $p<0.05$. The S-L sensitivity index in predicting LVH development was 70%, specificity – 81% and accuracy – 77.0%. That is, the ECG signs of LVH often precede structural and functional changes in the myocardium, which are later detected by echocardiography method.

Quality of life self-assessment of patients with hypertension can detect the first signs of impaired general health. These signs are difficult to diagnose in the early stages in young patients with hypertension. A feature of the study was a repeated survey of adolescents (at the beginning of the study at the age of 16-17 and after 6-12 months) using the SF-36 questionnaire, which is able to increase the overall relevance of the survey. It should be noted that the Pearson correlation coefficients of the grades on the scales between the first and second questionnaires were high (for boys 0.82, $p<0.001$; for girls 0.76, $p<0.01$), indicating a considerable

degree of agreement between the ratings. All indicators of the questionnaire, regardless of whether they had been obtained at the beginning of the study or after 6-12 months, did not differ between boys and girls. The similarity of responses was also noted in groups of adolescents with hypertension, regardless of gender. Quality of life self-assessment by girls responded the same by young men, both in the main and in the control group. The data obtained allowed us to combine and to average the indicators of the questionnaires for further use in the statistical research.

On the next step of the study, it was suggested that the candidate genes involved in the implementation of hypertension with the development of myocardial hypertrophy include genes of the NFATC family, namely NFATC1 and NFATC4. A molecular genetic study was performed on 74 adolescents (43 boys and 31 girls) of the main group and 30 adolescents (10 boys and 20 girls) of the control group. Adolescents with hypertension showed high expression of the NFATC4 gene (17.2 ± 6.2) and slightly less of the NFATC1 gene (3.06 ± 0.40). The level of expression of these genes significantly exceeded the reference values – equal to a conventional unit ($p < 0.05$) – by 17 and 3 times. In order to identify the associations of NFATC1 and NFATC4 genes with elevated blood pressure, left ventricular remodeling formation and quality of life self-assessments according to the SF-36 questionnaire, polymorphisms of these genes were studied. It was proved that adolescents with hypertension – carriers of the C rs7240256 allele of the NFATC1 gene – are 1.68 times more likely to have elevated levels of systolic blood pressure compared with the control group (OR=2.08 [95% CI 1.03-4.18]). At the same time, the predominance of the frequency of the G rs2229309 allele of the NFATC4 gene and its clinical association with the formation of left ventricular remodeling in adolescents 16-17 years of age were determined. The data obtained can be used to predict the course of hypertension in adolescents.

Comparison of the study results of the expression and polymorphisms of the NFATC1 and NFATC4 genes allowed us to investigate the relationship between these genes and the results of quality of life self-assessments in adolescents with

primary hypertension. A study of the rs11665469 genotypes of the NFATC1 gene among adolescents with hypertension revealed a significant correlation between the TT genotype and lower quality of life scores on the SF-36 scales.

Thus, against the background of the TT genotype rs11665469 of the NFATC1 gene in adolescents with primary hypertension, a poorer self-assessment of the quality of life was formed in comparison with carriers of other genotypes. Low self-assessment of the quality of life score in patients with hypertension, carriers of the TT genotype rs11665469 of the NFATC1 gene, forms a general "deficit" of quality of life in this category of patients, which was manifested by a low total quality of life score of 601 (477; 711) out of 800 maximum possible scores of the SF-36 questionnaire compared with other genotypes. The obtained data suggest a link between NFATC family genes and low self-esteem in adolescents with hypertension through latent effects on general health, which exacerbate the course of the disease.

The development of left ventricular remodeling in adolescents aged 16-17 years with elevated blood pressure creates the preconditions for determining unfavorable predictors of this condition and developing a method for individual prediction of primary hypertension, namely prediction of the development of left ventricular remodeling. After correlation analysis, the presence of statistically significant links between the development of left ventricular remodeling in adolescents with hypertension during 6-12 months with thickness of the left ventricular posterior wall at end-diastole (LVPWd) ($r=+0.53$; $p=0.0001$), body mass index (BMI) ($r=+0.43$; $p=0.01$) and pulse pressure (PP) ($r=+0.54$; $p=0.0001$) was determined. Expectations in the future development of left ventricular remodeling in adolescents with primary hypertension are calculated by the formula: $P=1/(1+\exp^{-z})$, where $z=-3,13+0,03*x_1+0,18*x_2+0,02*x_3$; x_1 – BMI (kg/m^2); x_2 – LVPWd (mm) at the time of diagnosis of hypertension; x_3 – average daily PP (mm Hg).

Thus, the use of the prognostic equation allows to integrally estimate the set of these features in terms of their individual variability in patients with hypertension.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time in adolescents 16-17 years of age with primary hypertension the relationship between the C rs7240256 allele of the NFATC1 gene and increased level of systolic blood pressure, as well as the G rs2229309 allele of the NFATC4 gene and the development of left ventricular remodeling have been established. It has been proved for the first time that a decrease in the quality of life self-assessments in adolescents with primary hypertension is associated with the TT genotype rs11665469 of the NFATC1 gene. For the first time, predictors of the development of left ventricular remodeling in patients with primary hypertension have been determined at the time of diagnosis using the ROC analysis with the calculation of the logistic regression equation; it contains data on the thickness of the posterior wall of the left ventricle, average daily pulse pressure, and body mass index. Clarification of the prognostic value of the Sokolow-Lyon electrocardiographic index at the time of diagnosis of primary hypertension in adolescents 16-17 years of age in the development of left ventricular hypertrophy during further 6-12 months has been made.

The practical significance of the obtained results. A method for predicting the development of LV remodeling in adolescents with primary hypertension has been developed and proposed using a formula that consists of determining the thickness of the left ventricular posterior wall at end-diastole (LVPWd), average daily pulse pressure (PP), body mass index (BMI). The method for predicting the development of LVH in adolescents 16-17 years of age with primary hypertension using an ECG and determining the sum of the bioelectric potentials of the S₁ wave and the maximum R₅ or R₆ wave in the chest leads has been developed and introduced into clinical practice (Ukrainian patent for utility model No. 123000). To decide on the need for drug treatment in adolescents with hypertension, the determination of single nucleotide polymorphisms and expression of the NFATC1

and NFATC4 genes is recommended as an additional means of stratifying patients according to the risks of the disease progression.

Key words: hypertension, blood pressure, adolescents, quality of life, left ventricular remodeling, Sokolow-Lyon index, gene expression, NFATC gene polymorphism.

Список публікацій здобувача:

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. Иванько 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:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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)*.

10. Иванько 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).

11. 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).

12. 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).

13. 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).

14. 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).

15. 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).

16. 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).

17. Іванько О. Г., Товма А. В., Пацера М. В. Значення однонуклеотидних 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).

18. 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).

19. 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).

20. 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).

21. 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).

22. 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).

23. 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).

24. 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).

25. 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).

26. 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).

27. 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).

28. 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:

29. 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).

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	25
Вступ	27
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні погляди на формування первинної артеріальної гіпертензії у підлітків	35
1.1 Фактори ризику первинної артеріальної гіпертензії у підлітків	40
1.2 Стан здоров'я підлітків за особистою оцінкою якості життя	44
1.3 Методи оцінки рівня артеріального тиску у підлітків.	
Діагностика первинної артеріальної гіпертензії	48
1.4 Значення показників варіабельності серцевого ритму при артеріальній гіпертензії у підлітків	53
1.5 Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії у підлітків. Механізм розвитку гіпертрофії лівого шлуночка	57
1.6 Електрокардіографічний показник-індекс Соколова-Лайона у прогнозі розвитку гіпертрофії лівого шлуночка	62
1.7 Експресія та поліморфізм генів сімейства NFATC у формуванні гіпертрофії лівого шлуночка	64
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	67
2.1 Клінічна характеристика обстежених підлітків	67
2.2 Методи дослідження	77
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	88
Розділ 3 Характеристика показників артеріального тиску, електрофізіологічного і структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка та якості життя у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією	92
3.1 Показники офісного вимірювання артеріального тиску та його добове моніторування	92
3.2 Показники частоти серцевих скорочень та варіабельності	

серцевого ритму за даними добового моніторингу	100
3.3 Особливості показників структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка та їх динаміка під час немедикаментозного лікування	106
3.4 Електрокардіографічний індекс Соколова-Лайона та його динаміка на тлі немедикаментозного лікування	114
3.5 Показники самооцінки якості життя за анкетною SF-36	117
Розділ 4 Прогностичне значення генів сімейства NFATC у формуванні артеріальної гіпертензії у підлітків	121
4.1 Рівні експресії генів сімейства NFATC1 і NFATC4 при артеріальній гіпертензії	121
4.2 Взаємозв'язок однонуклеотидних поліморфізмів генів NFATC1 і NFATC4 з артеріальною гіпертензією	122
Розділ 5 Прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка серця у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією	133
5.1 Визначення прогностичних факторів ризику розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків	134
Аналіз та узагальнення результатів дослідження	139
Висновки	149
Практичні рекомендації	151
Список використаних джерел	152
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	181
Додаток Б Апробація результатів дисертації	189
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копія патенту України на корисну модель в систему охорони здоров'я	190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АТ	–	артеріальний тиск
ВСР	–	варіабельність серцевого ритму
ВТСЛШ	–	відносна товщина стінок лівого шлуночка
ГЛШ	–	гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	–	гіпертонічна хвороба
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	–	добовий індекс
ДМАТ	–	добове монітування артеріального тиску
ЕКГ	–	електрокардіограма
Ехо-КГ	–	ехокардіографія
ІММЛШ	–	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	–	індекс маси тіла
КДР	–	кінцево-діастолічний розмір
ЛАГ	–	лабільна артеріальна гіпертензія
ЛШ	–	лівий шлуночок
ММЛШ	–	маса міокарда лівого шлуночка
ПАТ	–	пульсовий артеріальний тиск
РЛШ	–	ремоделювання лівого шлуночка
САГ	–	стабільна артеріальна гіпертензія
САТ	–	сistolічний артеріальний тиск
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШ	–	товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	–	товщина міжшлуночкової перегородки
ЦІ	–	циркадний індекс
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ЯЖ	–	якість життя

- HF – високочастотний діапазон спектральної потужності (high frequency)
- LF – низькочастотний діапазон спектральної потужності (low frequency)
- LF/HF – співвідношення симпатичного і парасимпатичного впливу на ВСР
- NFATC – ядерний фактор активованих Т-клітин (Nuclear factor of activated T-cells)
- pNN50 – відсоток NN50 від загальної кількості послідовних пар інтервалів N-N
- rMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниць між тривалістю послідовних пар інтервалів N-N
- SDANN – стандартне відхилення величин усереднених інтервалів N-N
- SF-36 – короткий опис опитування стану здоров'я (Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short-Form- Health Survey)
- S-L – індекс Соколова-Лайона (Sokolow-Lyon index)
- SNP – однонуклеотидний поліморфізм (single nucleotide polymorphism)

ВСТУП

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 [1, 2]. За останні десятиріччя спостерігалось стале зростання поширеності АГ, на яку страждає приблизно 25-30% дорослого населення світу [3, 4, 5, 6].

В Україні за даними офіційної статистики питома вага АГ у структурі захворюваності на серцево-судинну патологію сягає 41,2% [7, 8]. За результатами проспективних досліджень наявність АГ підвищує ризик загальної смертності у чоловіків в 4,5 рази, у жінок – в 2,0 рази [9, 10, 11], тому своєчасна діагностика АГ надасть змогу зменшити ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень [12, 13].

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 [14, 15]. 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% [16, 17]. Ще більшу розповсюдженість встановлено зарубіжними дослідниками – від 3,5% до 22% [18, 19, 20]. Поширеність АГ зростає у дітей та підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, у більшості з них головною причиною такої гіпертензії є гіподинамія [21, 22, 23]. 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 [24, 25, 26].

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). Відомо, що під впливом АГ формуються ураження органів-мішеней, а саме гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), яка виявляється у 38-41% підлітків з АГ [27, 28]. 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 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 розвитку 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 на підставі наукових даних 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 [8].

Таким чином, удосконалення діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією є важливим науково-практичним завданням сучасної педіатрії, спрямованим 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'єктом дослідження: артеріальна гіпертензія у підлітків 16-17 років.

Предмет дослідження: артеріальний тиск, ремоделювання лівого шлуночка серця, 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 багатoproфільна 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.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ФОРМУВАННЯ ПЕРВИННОЇ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПІДЛІТКІВ

За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), неінфекційні захворювання, серед яких провідне місце посідають серцево-судинні захворювання (ССЗ), в ХХІ столітті стали однією із головних проблем для систем охорони здоров'я та негативно впливають на соціально-економічну структуру країн світу. Водночас вони суттєво впливають на тривалість і якість життя (ЯЖ) населення [29]. Починаючи з 1988 р., показник смертності від ССЗ у структурі смертності від усіх причин постійно зростає. У 1970-1975 роках ССЗ в структурі загальної смертності становили 52,2-57,2%, в 2005 р. – 62,5%, а в 2012 р. цей показник збільшився до 65,8 %. У цей же період в країнах Європи, Європейського союзу і США ССЗ в структурі загальної смертності займали 45-49%. В Європі смертність від ССЗ становить 48% від загальної кількості померлих (чоловіки – 43%, жінки – 54%), в 27 країнах Євросоюзу – 42% (чоловіки – 38%, жінки – 45%) [6].

На думку деяких авторів, в Україні в цьому відношенні склалася «катастрофічна ситуація». Смертність від ССЗ в Україні значно вища, ніж в Європі [30]. В Україні розроблена «Державна програма профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2017-2021 роки», в якій висвітлені принципи ВООЗ в боротьбі з ССЗ. Після прийняття цієї програми значно збільшилось виявлення хворих з АГ, проте залишається незмінно низькою частка тих, хто проінформований про наявність АГ та отримує лікування [31].

В Україні, за офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ, станом на 2014 р. зареєстровано 12 млн. 153 тис. хворих на АГ, що складає приблизно третину дорослого населення країни, при цьому серед жителів міст поширеність АГ становить 30%, а сільської місцевості – 36%. У 2015 р.

порівняно з 2014 р. поширеність АГ серед населення України збільшилася на 0,8%, зокрема серед осіб працездатного віку – на 3,2 %, і становила відповідно 29735,4 на 100 тис. населення [7].

За даними Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска та Інституту терапії АМН України, хворих на ССЗ у країні зареєстровано понад 20 млн. осіб, з них на гіпертонічну хворобу (ГХ) – 10 млн. (23% населення).

За даними офіційної статистики, у 2016 році в Україні поширеність ГХ дорівнювала 47,3% серед чоловіків та 46,3% – серед жінок [32], у 2017 році поширеність ГХ серед осіб працездатного віку становила – 36,7%. Щорічно реєструється понад 50 тис. інфарктів міокарда і близько 120 тис. інсультів. У віці 20-39 років захворюваність на ГХ серед сільських мешканців складає 38%, міських – 14%, у віці 40-59 років у сільських мешканців зустрічаються в 3 рази частіше у порівнянні з міськими [33].

Захворюваність і смертність в Україні від ССЗ збільшуються внаслідок поширеності нездорового способу життя: тютюнопаління, алкоголізму, нерационального харчування, недостатньої фізичної активності – особливо серед молоді та людей працездатного віку.

Третина населення України страждає від підвищеного АТ, при цьому більшість таких людей навіть не підозрюють, що мають гіпертензію [34]. Фахівці American Heart Association Statistics Committee 2016 р. наводять дані про поширення АГ серед дорослих пацієнтів США- 32,6%, з яких більше половини (17,2%) не знають, що вони хворі [35].

До недавнього часу вважалось, що АГ – це проблема дорослого населення, в той час як у дітей та підлітків АГ зустрічається нечасто і проявляється в основному як вторинна (симптоматична) гіпертензія, але завдяки впровадженню в педіатричну практику методів вимірювання та нормативних даних АТ з'ясувалось, що кількість дітей з рівнем АТ, який перевищує вікову норму, значно більше. Тому сьогодні ми спостерігаємо тенденцію до "омолодження" та хронізації перебігу АГ, що привертає ще більшу увагу медиків та науковців до цієї проблеми.

Поширеність АГ серед підлітків варіює від 2 до 18% відповідно з даними вітчизняних авторів [16, 17]. За даними зарубіжних авторів відзначено, що протягом 2-х років передгіпертензія трансформується у АГ у 12% дівчат і 14% хлопчиків. В США у 14% підлітків виявляється підвищений АТ. Серед підлітків Італії передгіпертензія виявляється у 5,2% і АГ у 7,8%, серед румунських підлітків – відповідно у 6,5% і 9,1%. В Україні підвищений АТ спостерігається у 25% хлопчиків та 11% дівчаток [36].

Відповідно до бази даних Національного педіатричного фонду з вивчення підвищеного АТ серед дітей (National Pediatric Blood Pressure Awareness Foundation, 2012), було проведено офісне вимірювання АТ в період від 2 до 4 років серед підлітків. Аналіз цих даних показав, що серед підлітків з передгіпертензією у 14% осіб розвинулась гіпертензія через 2 роки, що дало приблизний показник захворюваності 7% на рік [37]. Серед підлітків з первинною АГ була виявлена гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) серця у 10-15% [38, 39, 40]. Також було встановлено, що діти батьків з АГ мають достовірно вищий рівень АТ порівняно з дітьми, батьки яких не страждають цим захворюванням.

Сьогодні чітко визначені діагностичні критерії підліткової АГ завдяки рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії дітей та підлітків. Виявляється гіпертензія на підставі 3-х окремих офісних вимірів з інтервалом 1-2 тижні, під час яких рівень систолічного АТ (САТ) та/або діастолічного АТ (ДАТ) дорівнює або перевищує 95-у перцентиль в залежності від віку, статі і зросту. Верифікацію діагнозу проводять на підставі добового моніторування АТ (ДМАТ) [41]. За даними J.M. Sorof et al., при первинному офісному вимірюванні підвищення АТ було виявлено у 990 (19%) з 5102 підлітків, після другого – у 56% підлітків, і нарешті після третього – у 54% обстежених виявлена гіпертензія. Тобто загальна поширеність АГ серед підлітків склала 4,5%. Останнім часом зустрічається все більше наукових робіт, які свідчать про існування предикторів АГ, які можна виявити на ранній стадії захворювання [42].

Для підліткової АГ характерно швидке прогресування з хронізацією та ураженням органів-мішеней, в першу чергу серця. Доведено, що навіть незначне підвищення АТ має негативний вплив на структурно-функціональний стан міокарда. ГЛШ серця виявляється у 38-41 % дітей з АГ [43]. Все це вказує на важливість своєчасної діагностики первинної АГ, її ускладнень та призначення адекватної терапії. Початок навчання у вищих навчальних закладах викликає велике психоемоційне напруження у вчорашніх школярів і може сприяти загостренню низки хронічних неінфекційних захворювань, одним із найважливіших з яких є АГ. Ситуація ускладнюється й тим, що переважна більшість абітурієнтів, незважаючи на нестабільний АТ, не звертаються за медичною допомогою. У цих умовах прогресування АГ у старшому підлітковому віці може набувати швидких темпів і на момент закінчення навчання молода людина опиняється у стані ризику настання несприятливих для життя кардіоваскулярних подій.

Загальноновизнано, що АГ у підлітків має характер малосимптомного захворювання. У цьому полягає певна підступність хвороби, яка може тривати досить довго, поволі формуючи ураження органів-мішеней гіпертензією (серця, нирок, судин головного мозку і органів зору) до моменту виникнення клінічно яскраво окресленого гіпертонічного кризу, який підтверджує, що проблема є, і підлітку необхідне лікування. Сучасні підходи до оцінки ЯЖ представляють своєрідний клінічний напрямок в оцінці маломаніфестних симптомів, адже дозволяють виявляти порушення стану здоров'я пацієнта за рахунок аналізу системи ознак, що складають поняття загального здоров'я. Вивчаючи показники ЯЖ, можна визначити раціональні підходи до лікування та оцінити їх результати в динаміці за показниками, отриманими на підставі суб'єктивних відчуттів самого пацієнта [44]. Не виключено, що самооцінка ЯЖ пацієнтами з АГ можуть дати можливість виявляти і найбільш ранні ознаки когнітивних розладів, які важко діагностуються на ранніх стадіях свого формування у молодих пацієнтів з АГ.

Сьогодні пріоритетним напрямком вивчення етіологічних чинників АГ є генетичні дослідження. Спектр генів-кандидатів, що беруть участь в реалізації АГ, досить широкий і включає групи генів, що контролюють різні метаболічні та гомеостатичні системи, порушення яких беруть участь в патогенезі підвищення систолічного, діастолічного і пульсового артеріального тиску (ПАТ) [45, 46, 47]. Однонуклеотидні поліморфізми (SNP) генів сімейства NFATC (Nuclear factor of activated T-cells) прямо не впливають на АТ у людини, але можуть брати участь у формуванні несприятливого перебігу АГ. Відомо більше 150 мутацій цих генів, які можуть призводити до виникнення гіпертрофії серцевого м'яза в експерименті та клініці. Їх вплив опосередковано активністю іонних каналів, що регулюють частоту серцевих скорочень і метаболізм міокарда [48]. SNP rs7240256, rs11665469, rs754505 гена NFATC1(18q23), розташованого на довгому плечі 18 хромосоми (аутосоми), асоційовані з серцево-судинними порушеннями, які супроводжують вроджені пороки серця, мають адаптивний і стрес-індукований характер щодо підвищених гемодинамічних навантажень. Виявляється певний паралелізм порушень в міокарді при органічних захворюваннях і при змінах, пов'язаних з експресією генів при формуванні спортивного серця в результаті підвищених фізичних навантажень [49]. Ген NFATC4 (14q11.2) розташований на короткому плечі 14 хромосоми (аутосоми). Серед найбільш значущих SNP цього гена можна виокремити rs2229309 (Gly160Ala), який впливає на метаболічні шляхи синтезу кальциневрину. Відзначено, що він також може впливати на розвиток гіпертрофії серця [50].

Таким чином, з'ясування факторів, які беруть участь в розвитку первинної АГ у дітей та підлітків, дозволило б виділити групи осіб з високим ризиком гіпертензії та її ускладнень, а також проводити профілактичні заходи, спрямовані на попередження розвитку ГХ вже в дорослому житті. Дослідження, спрямовані на фенотипування варіацій генів сімейства NFATC,

можуть бути перспективними для подальшого вивчення патогенезу і клінічних проявів АГ у молодих осіб.

1.1 Фактори ризику первинної артеріальної гіпертензії у підлітків

Ризик, пов'язаний з АГ, реалізується через розвиток серцево-судинних ускладнень [51]. Фремінгемське дослідження епідеміології ССЗ, яке описує найважливіші погляди на причини цих захворювань. Основна увага приділяється визначенню факторів ризику АГ, оцінці їх прогностичної ролі та наслідків. Відповідно до результатів цього дослідження було встановлено, що підвищений АТ асоціюється з підвищенням ризику від 5 до 30 разів у різних вікових і статевих групах [52]. Важливим є визначення ще в підлітковому віці факторів ризику АГ та можливість їх корекції з метою попередження розвитку ГХ у дорослому віці. До традиційних факторів ризику АГ у дітей та підлітків відносяться:

1. Спадкова обтяженість з ГХ. АГ має полігенний характер успадкування, тому спадковість є одним із найвпливовіших чинників майбутнього розвитку гіпертензії. Обтяжений сімейний анамнез є частим явищем у хворих на АГ, при цьому спадковість коливається від 35 до 60% у більшості досліджень [53]. Сьогодні завдяки генетичним дослідженням виділяють багато SNP, які пов'язані з САТ і/або ДАТ, а також з розвитком ураження серця, а саме ГЛШ [54]. Спадкові фактори не завжди призводять до розвитку АГ, проте генетичні ефекти чітко реалізуються при наявності багатьох факторів, таких як ожиріння, гіподинамія, шкідливі звички, психоемоційне напруження [55, 56].

2. Особливості неонатального періоду. Підвищенню АТ можуть сприяти проблеми, які виникли в період внутрішньоутробного та неонатального розвитку дитини. Це ґрунтується на даних тривалого проспективного дослідження [57], де показано, що низька маса тіла при народженні пов'язана з підйомами АТ в підлітковому віці. Особливе значення

мають перинатальні захворювання центральної нервової системи з гіпоксією, бо це є однією з найбільш частих причин нейровегетативних порушень з формуванням АГ в дитячому та підлітковому віці.

3. Малорухливий спосіб життя. У осіб, які ведуть малорухомий спосіб життя, ризик виникнення АГ на 20-50 % вищий, ніж у фізично активних.

4. Надлишкова маса тіла. Більшість досліджень свідчить про наявність прямого кореляційного зв'язку між масою тіла і рівнем АГ [58]. Надлишкова маса тіла асоціюється з 2-6-разовим підвищенням ризику виникнення АГ. За даними вітчизняних авторів, 20,2% хлопчиків і 11,7% дівчат мають надлишкову масу тіла або ожиріння, а підвищений АТ виявлено у 25,1% хлопчиків і 11% дівчат. Серед підлітків з надлишковою масою тіла підвищений АТ спостерігався у 1,5-7,5 разу частіше, ніж серед осіб з нормальною масою тіла [59]. Особливе значення в розвитку АГ має метаболічний синдром, який включає в себе абдомінальний тип ожиріння, порушення ліпідного обміну, зниження толерантності до глюкози, гіперінсулінемію, високий АТ. Найбільш ранніми його проявами, крім ожиріння, є дисліпідемія і АГ, які починають формуватися в підлітковому віці. Доведено, що метаболічний синдром сприяє ранньому і прискореному розвитку атеросклерозу [60]. Діагностується метаболічний синдром в залежності від вікових груп на підставі таких критеріїв [61]:

- діти у віці від 6 до 10 років (діагноз не встановлюється, але якщо окрім абдомінального ожиріння (≥ 90 -ої перцентилі) є обтяжений сімейний анамнез, необхідно досліджувати і інші показники;

- вік від 10 до 16 років (діагноз встановлюється, якщо у дитини чи підлітка є абдомінальне ожиріння + два будь-яких компоненти метаболічного синдрому (на підставі поєднання підвищеного рівня тригліцеридів $>1,7$ ммоль/л або >150 мг/дл, рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) $<1,03$ ммоль/л або <40 мг/дл, глюкози $>5,6$ ммоль/л або 100 мг/дл і рівня САТ >130 і /або ДАТ ≥ 85 мм рт.ст.);

- у віці старше 16 років для діагностики метаболічного синдрому використовують загальноприйняті критерії, як і для дорослих: абдомінальне ожиріння в поєднанні з підвищеним рівнем тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л або ≥ 150 мг/дл; зниженим рівнем ЛПВЩ у чоловіків $< 1,03$ ммоль/л або < 40 мг/дл, у жінок $< 1,29$ ммоль/л або < 50 мг/дл; підвищеним САТ ≥ 130 і/або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст.; підвищеним рівнем глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л або 100 мг/дл або раніше встановлений цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

5. Порушення ліпідного складу крові.

6. Нераціональне харчування (fastfood).

7. Надмірне споживання кухонної солі (досоловання готової їжі кухарською сіллю). Доведено причинно-наслідковий зв'язок між споживанням солі та рівнем АТ, а надмірне споживання солі може підтримувати резистентність АГ. Механізми, що зв'язують споживання солі і підвищення АТ, представлені збільшенням обсягу позаклітинної рідини та периферичного судинного опору здебільшого через активацію симпатичної нервової системи [62].

8. Вживання кави та кофеїну. Відновлення пресорного ефекту кофеїну відбувається через декілька годин після вживання кави. АГ виникає втричі частіше серед тих, хто вживає від 1 до 5 чашок кави на день, порівняно з тими, хто не вживає кави взагалі.

9. Тютюнопаління. Нікотин різко підвищує АТ навіть у завзятих курців. Ефект кожної сигарети триває близько 30 хв. Вже на 1-й хв. після її випалювання САТ підвищується на 15 мм рт. ст., а на 4-й – на 25 мм рт. ст. При однакових рівнях АТ мозковий інсульт та ішемічна хвороба серця в осіб, які палять, виникає в 2-3 рази частіше, ніж у тих, хто не палить [63].

10. Споживання спиртних напоїв (у тому числі пива) та енергетоніків. Вживання алкоголю та енергетичних напоїв прямо корелює з рівнем АТ, причому як епізодичне, так і хронічне.

11. Вживання психостимуляторів (амфетаміни, наркотичні речовини), оральних контрацептивів, анаболіків для нарощування маси тіла, препаратів для зниження маси тіла.

12. Психоемоційне напруження. Окреме місце серед факторів ризику АГ у підлітків займає стрес та психологічний портрет, а саме підвищена чутливість до психосоціальних факторів, високий рівень невротизації та тривоги. Ще Г.Ф. Ланг називав первинну АГ "хворобою невідреагованих емоцій». В даний час велика кількість праць присвячена вивченню психоемоційних факторів розвитку АГ у підлітків, відповідно яким надмірна неадекватна реакція АГ у відповідь на психоемоційний стрес є предиктором розвитку первинної АГ [64]. У осіб з підвищеним АТ порівняно зі здоровими виявлена низька соціальна адаптація [65]. Емоційні навантаження та часті стреси підліткового віку в поєднанні з гіпертензивними реакціями поступово призводять до змін стану серцево-судинної системи, тобто на початку до формування пресорної домінанти, а потім до стійкого підвищення АТ [66]. Реакція на стрес проявляється збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) і АТ. Доведено, що психоемоційне навантаження призводить до розвитку АГ, що обумовлено нейровегетативною дисрегуляцією з активацією симпато-адреналової ланки і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ці зрушення розвиваються у підлітка при наявності підвищеної чутливості, вразливості, тривожності. Ставлення до стресу визначає психоемоційне напруження підлітка. При цьому в гіпоталамусі формується стійкий осередок збудження, а психоемоційне напруження супроводжується різними вегетативними проявами і поведінковими особливостями [67].

Таким чином, АГ у молодому віці, асоціюється зі змінами психологічного статусу за типом посилення особистісної та ситуативної тривожності. Тому важливим етапом нашого дослідження було вивчення факторів ризику підліткової АГ та можливість їх корекції.

1.2 Стан здоров'я підлітків за особистою оцінкою якості життя

Одним з об'єктивних критеріїв стану психоемоційної сфери є якість життя (ЯЖ). Дослідження ЯЖ в даний час проводиться майже у всіх галузях медицини. Оцінку ЯЖ повинен проводити сам пацієнт. Дані про ЯЖ разом з лікарським висновком дозволяють скласти повну і об'єктивну картину хвороби. ВООЗ була проведена велика робота з вироблення основних критеріїв ЯЖ людини кінця ХХ століття [68]. Критерії ЯЖ: фізичні – сила, енергія, втома, біль, дискомфорт, сон, відпочинок; психологічні – позитивні емоції, мислення вивчення, запам'ятовування, концентрація уваги, самооцінка, зовнішній вигляд, негативні переживання; рівень самостійності – повсякденна активність, працездатність, залежність від ліків і лікування; суспільне життя (актуальна для підлітків) – особисті взаємини, суспільна цінність суб'єкта, сексуальна активність (для дітей не розглядається); довкілля – благополуччя, безпечність, побут, забезпеченість, доступність та якість медичного і соціального забезпечення, доступність інформації, можливість навчатися і підвищення кваліфікації, дозвілля, екологія; духовність – релігія, особисті переконання. ВООЗ було прийнято рішення, що ЯЖ слід розглядати як індивідуальне співвідношення свого положення в житті суспільства в контексті культури і систем цінностей цього суспільства з планами даного індивіда [69]. Іншими словами, ЯЖ – це ступінь комфортності людини як всередині себе, так і в рамках свого суспільства [68].

Сьогодні в світі для оцінки ЯЖ пацієнтів застосовується більше 100 різних варіантів стандартизованих опитувальників [70]. Всі сучасні опитувальники включають ретельно сформульовані питання і підібрані варіанти відповідей. Після обробки балів основні аспекти життєдіяльності індивіда представляються в цифровому вигляді. Єдиних критеріїв і стандартних норм ЯЖ не існує. Кожен опитувальник має свої критерії і шкалу оцінки. Для різних груп, регіонів і країн можна визначити умовну

норму ЯЖ, а в подальшому проводити порівняння з цим показником. Вивчення ЯЖ серед дорослих проводиться ще з 1966 року і включене в якості рутинного методу в багато клінічних досліджень, в той час як інтерес до оцінки ЯЖ у дітей виник тільки після 1980 року. До цього часу в світовій літературі були представлені лише поодинокі повідомлення на дану тему [71]. В останнє десятиліття у світовій педіатрії кількість опитувальників за оцінкою ЯЖ у дітей значно зросла.

Серед опитувальників визначення ЯЖ у педіатрії, розробленими експертами провідних світових клінічних центрів відповідно до принципів доказової медицини та вимог Good Clinical Practis (GCP), використовуються загальні [72], які дозволяють оцінити стан здоров'я не тільки при захворюванні, але і у здорових дітей, і спеціальні, призначені для певного захворювання [73].

З 1995 р у Франції працює міжнародна некомерційна організація з вивчення ЯЖ – Інститут MAPI. Інститут займається розробкою опитувальників та їх адаптацією до різних мовних і економічних змін. До опитувальників ставлять високі вимоги. Вони мають бути: універсальними (охоплювати всі параметри здоров'я); надійними (фіксувати індивідуальні рівні здоров'я у різних респондентів); чутливими до клінічно значущих змін стану здоров'я кожного респондента; відтворюваними (тест=ретест); простими у використанні і короткими; стандартизованими (пропонувати єдиний варіант стандартних запитань і варіантів відповідей для всіх груп респондентів); оціночними (давати кількісну оцінку параметрів здоров'я); «валідними» (релевантними, адекватними), результати досліджуваного тесту повинні відповідати своєму призначенню.

Спектр сфер застосування дослідження ЯЖ у педіатрії досить широкий: вивчення впливу захворювання на показники ЯЖ дітей, де важливим етапом є порівняння параметрів ЯЖ хворих і здорових дітей; ЯЖ використовують як метод індивідуального моніторингу на різних етапах

лікування, а також ЯЖ як критерій оцінки ефективності нових методів лікування [68].

Концепція дослідження ЯЖ (розроблена експертами міжнародного центру дослідження ЯЖ в педіатрії) – це новий перспективний науковий напрямок, що має великі потенційні можливості застосування в клінічних дослідженнях і медичній практиці та включає ряд принципових положень [68]:

1. Для поліпшення якості медичної допомоги в педіатрії необхідно включення в перелік первинних діагностичних даних показників його фізичного, психологічного стану і соціального функціонування дитини, інтегрованих в поняття «ЯЖ».

2. Оцінка ефективності програми лікування дитини повинна спиратися, поряд з традиційними показниками, на параметри його ЯЖ.

3. Загальноприйняті підходи, що включають фізикальні методи обстеження, а також лабораторні та інструментальні дослідження, не дозволяють отримати повне уявлення про зміни в фізичному, психологічному стані і соціальному функціонуванні дитини, викликаних хворобою і лікуванням.

4. Оцінка параметрів фізичного, психологічного і соціального стану дитини, викликаних хворобою і лікуванням, повинна проводитися в суворій відповідності зі стандартизованою методологією дослідження ЯЖ.

Вивчення ЯЖ є порівняно новою галуззю клінічних досліджень в педіатрії. Одним з найбільш розповсюджених загальних опитувальників для оцінки ЯЖ є SF-36. Опитувальник SF-36 був розроблений на підставі великого дослідження результатів захворювань (Medical outcomes Study-MOS), проведеного в США в 80-х роках [74, 75]. В результаті досліджень був складений опитувальник зі 40 складових здоров'я, який містив 149 питань (149-item Functioning and well-being profile) і який був основою для створення SF-36. Наступним кроком був відбір 8-ми складових здоров'я (в подальшому вони склали 8 шкал опитувальника SF-36), які найчастіше вимірювались і

найсильніше змінювались в популяції під впливом захворювання і лікування. Подальші дослідження опитувальника підтвердили його валідність. Таким чином, було припущено, що дані фактори відображають найбільш загальні і неспецифічні параметри ЯЖ і тому цей опитувальник може бути придатним для найширших медико-соціологічних досліджень. Визначення ЯЖ з використанням анкети SF-36 застосовувалося з успіхом при різних захворюваннях [75]. Адаптована версія опитувальника SF-36 має надійні психометричні властивості і є прийнятною для проведення популяційних досліджень ЯЖ.

Незважаючи на актуальність проблеми вивчення ЯЖ підростаючого покоління, даному питанню приділяється недостатньо уваги. Вивчаючи показники ЯЖ, можна визначити раціональні підходи до лікування та оцінити їх результати в динаміці за показниками, отриманими на підставі суб'єктивних відчуттів самого пацієнта. Підлітковий період найбільш відповідальний період формування способу життя, рухової активності. Тому дуже важливим є вивчення ЯЖ у підлітків з АГ, визначення чітких критеріїв оцінки ЯЖ. Традиційних критеріїв (фізикальних, лабораторних, інструментальних) недостатньо для того, щоб всебічно оцінити стан хворого і повноцінно верифікувати відповідь на терапію. За допомогою дослідження ЯЖ можна виміряти параметри ЯЖ, які не виявляються звичайними методами обстеження. Існують поодинокі наукові роботи з вивчення ЯЖ у підлітків з АГ, де виявлено, що стан здоров'я, фізична активність, психоемоційні і соціальні показники у підлітків з АГ значно нижче в порівнянні зі здоровими дітьми [76, 77]. Не виключено, що самооцінка ЯЖ пацієнтами з АГ надасть можливість виявляти і найранніші ознаки когнітивних розладів, які мають значні труднощі діагностики на ранніх стадіях свого формування у молодих пацієнтів з АГ. У багатьох підлітків захворювання має прогресуючий характер, в результаті чого порушуються процеси адаптації до умов зовнішнього середовища, з'являються психологічні і соціальні проблеми (емоційна нестійкість, підвищена

чутливість, висока тривожність, конфліктність, підвищена чутливість до стресових впливів) [78].

Отже, дослідження показників самооцінки ЯЖ у пацієнтів з АГ, що дозволяє вивчити вплив захворювання на показники фізичного, психологічного, соціального функціонування хворого, а також дає можливість відкрити нові напрямки в дослідженні самооцінки ЯЖ, наприклад, вивчення асоціації самооцінки ЯЖ хворих на АГ з варіабельністю генів, здатних при експресії брати участь в патогенезі АГ, до теперішнього часу не проводилися. Вивчення ЯЖ у підлітків з АГ вимагає широкого впровадження в клінічну практику, що дозволить розглядати її як надійний показник стану пацієнтів і використовувати як предиктор-коректор патологічного процесу.

1.3 Методи оцінки рівня артеріального тиску у підлітків. Діагностика первинної артеріальної гіпертензії

Нині за рекомендаціями ВООЗ аускультативний метод є офіційним референтним методом неінвазивного визначення АТ для діагностики АГ. Аускультативний метод вимірювання АТ був винайдений в 1905 році російським хірургом Н.С. Коротковим. В 2004 р. Четвертий звіт діагностики, оцінки та лікування підвищеного АТ у дітей і підлітків (The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents), підготовлений Національною робочою групою зі створення програми щодо підвищеного АТ у дітей і підлітків [79], рекомендував проводити вимірювання АТ дітям від 3 років та старше під час кожного профілактичного огляду. Також необхідно вимірювати АТ дітям віком до 3 років, у яких в анамнезі є недоношеність, вроджені хвороби серця, захворювання нирок, лікування препаратами, які можуть викликати підвищення АТ [18].

Для оцінки рівня АТ використовують методи разового вимірювання (офісне вимірювання), добове моніторування АТ (ДМАТ) та самостійне вимірювання – домашнє моніторування АТ. При «офісному» вимірюванні перевага надається аускультативному методу. Якщо вперше були виявлені підвищені цифри АТ осцилометричним методом, то ці результати мають бути підтверджені аускультативним методом [18]. Результати вимірювання в даному випадку в значній мірі залежать від якості приладу, визначити яку буває неможливо навіть при його високій вартості. Також цей метод дає стійкі і значні відхилення від значень АТ за методом Короткова близько у 5% пацієнтів, що ускладнює трактування результатів.

Слід зазначити, що необхідно проводити триразове вимірювання АТ з інтервалом 5-10 хвилин з обчисленням середніх значень САТ і ДАТ на кожному візиті до лікаря. Загалом має бути не менше 3-х візитів з інтервалом між ними 10-14 днів. Так, за даними J.M. Sorof зі співавторами, при першому скринінговому вимірюванні підвищені цифри АТ спостерігались у 19% підлітків. Друге обстеження, проведене через 1-2 тижні, виявило підвищення АТ у 56% дітей з відібраного контингенту, що склало 9,5% від усіх підлітків, які продовжували брати участь в дослідженні. Нарешті, третій етап, також проведений через вказаний інтервал часу, показав наявність АГ у 54% обстежених. Рівень АТ в домашніх умовах у дітей та підлітків нижче, ніж при використанні ДМАТ, що ймовірно, є результатом високої фізичної активності вдень [80]. Основою для розробки нормативів ДМАТ у дітей та підлітків були результати дослідження Arsakeion School study, яке включало 778 школярів [81]. ДМАТ рекомендується проводити протягом 6-7 днів з дворазовими (ранковими та вечірніми) вимірами АТ [82]. Рівень АТ поступово підвищується під час дорослішання дітей, що зумовлено збільшенням маси тіла і зросту. Тому не існує єдиного нормативу АТ у дітей і підлітків.

АГ може бути первинною і вторинною (симптоматичною). Первинна АГ позначається як есенціальна, при цьому мається на увазі підвищення АТ

при відсутності очевидної причини її появи [18]. Вторинна гіпертензія характеризується підвищенням АТ і пов'язана з певним захворюванням та є його симптомом. Термін «ГХ», запропонований Г.Ф. Лангом, відповідає вживаному в нашій країні і за кордоном поняттю «ессенціальна АГ». У віці до 6 років есенціальна АГ не зустрічається і всі випадки АГ пов'язані або з судинними аномаліями (частіше), або з вродженою і запальною патологією нирок, або з пухлиною Вільмса. Однак після 6 років в структурі АГ з'являється есенціальна форма, хоча її випадки рідкісні. Але після 10-12 років – початку підліткового періоду, на перше місце серед причин АГ впевнено виходить есенціальна АГ, складаючи, за даними різних авторів, від 75 до 90% всіх випадків АГ [83].

Інтерпретація результатів офісних вимірювань АТ у дітей та підлітків здійснюється за допомогою центильного методу з використанням спеціальних таблиць, які ґрунтуються на результатах популяційних епідеміологічних досліджень з центильним розподілом рівня АТ в залежності від статі, віку та зросту [18].

Нормальний рівень АТ відповідає показникам нижче 90-ої перцентилі. Показники САД або ДАТ \geq 90-ої, але $<$ 95-ої перцентилі розцінюються як передгіпертензія, і така дитина потребує подальшого спостереження. В рекомендаціях 2009 року Європейського товариства гіпертензії дітей та підлітків термін «передгіпертензія» був змінений на «високий АТ» [84]. У підлітків, починаючи з 13 років, «високий АТ» визначається, коли цифри АТ знаходяться від 120/ $<$ 80 до 129/ $<$ 80 мм рт. ст. [85, 19]. АГ 1 ступеня тяжкості класифікується коли цифри АТ знаходяться від 130/80 до 139/89 мм рт. ст., а АГ 2 ступеня коли цифри АТ \geq 140/90 мм рт. ст. АГ 1 ступеня, яка протікає безсимптомно та без ураження органів-мішеней, дозволяє проведення модифікації способу життя, тоді як АГ 2 ступеня вимагає швидкої оцінки життєвого ризику та призначення медикаментозного лікування.

За класифікацією, прийнятою на III Конгресі педіатрів України (2006), виділяють три клінічні форми первинної АГ: лабільну (ЛАГ), стабільну

(САГ) та ГХ. САГ в залежності від рівня АТ розрізняють I і II ступенів [36]. ЛАГ характеризується нестійким періодичним підвищенням САТ в денний час згідно з ДМАТ. При цьому згідно з разовими вимірюваннями АТ періодично реєструється САТ вищий за 95-у перцентиль, періодично – нормальний тиск. Для стабільної АГ характерне стійке підвищення САТ, інколи і ДАТ, у денний, а часто і в нічний час. Діагноз ГХ встановлюють у підлітків віком 16 років та старших у випадку, коли первинна АГ зберігається протягом 1 року і більше, за наявності ураження органів-мішеней (ГЛШ серця, мікроальбумінурія, церебральна ангіопатія, звуження судин сітківки).

На сьогодні «золотим стандартом» верифікації АГ залишається ДМАТ. Ще у 80-х роках ХХ ст. у клінічну практику було впроваджено ДМАТ, який дозволяє визначати рівень АТ пацієнта протягом дня, включаючи і нічний час. Для нормального добового профілю АТ в осіб із нормальним тиском характерні більш високі значення вдень та зниження в нічний період, коли пацієнт спить. Недостатнє зниження тиску у нічний час спостерігається, як правило, за наявності вторинної АГ, що є самостійним предиктором розвитку інсульту та інфаркту міокарда у пацієнтів з АГ [62]. ДМАТ проводиться у звичайних "нормальних" обставинах життя пацієнта, в яких його поведінка не обмежується стінами лікувального закладу або рамками спеціального режиму. Використання ДМАТ протягом 24 годин дозволяє верифікувати діагноз АГ, визначити тяжкість перебігу АГ та її прогноз, виключити гіпертензію «білого халату», «масковану гіпертензію», а також оцінити ефективність медикаментозної терапії. До того ж, добовий профіль АТ дає можливість оцінити ефективність лікування, розвиток гіпотензивних станів [62].

Підліток, який має «офісні» цифри САТ або ДАТ ≥ 95 -ої перцентилі при вимірюванні в кабінеті лікаря, але з нормалізацією АТ поза кабінетом і при проведенні ДМАТ – має гіпертензію «білого халату», поширеність якої серед дітей та підлітків від 1% до 44%. Також виділяють «масковану гіпертензію», для якої властиві «офісні» нормальні цифри АТ та підвищення рівня АТ поза

кабінетом лікаря і за результатами ДМАТ. Поширеність «маскованої гіпертензії» серед дітей та підлітків – 5,8%, вона вимагає подальшого спостереження і якщо зберігається надалі, то необхідно обов'язково в динаміці оцінювати масу міокарда ЛШ (ММЛШ). Особливо «маскована гіпертензія» поширена у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок та іншими ураженнями органів-мішеней. Такі діти мають бути обов'язково періодично обстежені ДМАТ [18].

При аналізі ДМАТ оцінюють такі основні показники, як середній САТ і ДАТ за добу, середній САТ і ДАТ вдень та вночі, індекс часу навантаження тиском (НТ), добовий індекс (ДІ) САТ і ДАТ. Європейське товариство гіпертензії рекомендує нормативні значення ДМАТ для дітей і підлітків, розроблені німецькою групою з дитячої гіпертензії під керівництвом E. Wühl. Індекс часу АГ або "частка підвищеного АТ" розраховується за відсотком вимірювань, що перевищують нормальні показники АТ за 24 год. або окремо для кожного періоду. В якості критерію АГ у дітей і підлітків у денний період часу взяте значення 95-ої перцентилі відповідно віку, статі та зросту, а в нічний період – значення АТ на 10% менше, ніж в денний час [41].

При ЛАГ індекс часу НТ становить 25-50%. САГ характеризується НТ не менш 50% у денний і/ або нічний час. ДІ показує різницю між середніми денними й нічними значеннями АТ у відсотках від денної середньої величини. Оптимальний ДІ АТ від 10% до 20%. За величиною ДІ виділяють чотири групи пацієнтів: із нормальним (оптимальним) ступенем зниження АТ в нічний час ("dippers"): ДІ від 10 до 20%; із недостатнім ступенем зниження АТ в нічний час та ризиком середнього ступеня кардіоваскулярних подій ("non-dippers"): ДІ менше 10%; із підвищеним ступенем зниження АТ в нічний час з високим ризиком ішемічних подій в нічний час ("over-dippers"): ДІ більше 20%; із стійким підвищенням АТ в нічний час ("night-peakers"): ДІ менше 0% [14, 86, 87, 88].

Отже, скринінговим методом виявлення підвищених цифр АТ у підлітків є триразові офісні вимірювання АТ протягом 1-2 тижні, а

обов'язковим для верифікації діагнозу АГ, її тяжкості перебігу та прогнозу є проведення ДМАТ. Нашу увагу ми зосередили на визначенні ефективності використаних методів скринінгу первинної АГ серед підлітків 16-17 років.

1.4 Значення показників варіабельності серцевого ритму при артеріальній гіпертензії у підлітків

Під терміном "варіабельність серцевого ритму (ВСР)" розуміють коливання величини інтервалів між послідовними скороченнями серця – N-N (R-R)-інтервалів. В останні роки все більш популярним стає аналіз ВСР, який є неінвазивним інформативним методом дослідження вегетативної нервової системи [89]. Аналізуючи ВСР, ми можемо оцінити функціональний стан організму, стежити за його динамікою, аж до патологічних станів з різким зниженням ВСР і високою ймовірністю смерті. На думку багатьох авторів ВСР є інтегральним показником функціонального стану серцево-судинної системи і організму в цілому [90]. Гемодинамічним, енергетичним та метаболічним порушенням передують зниження показників ВСР, що є ранньою прогностичною ознакою неблагополуччя обстежуваного [89]. Деякі автори вважають, що фізіологічні показники, які відображають стан механізмів вегетативної регуляції серцевої діяльності, можуть використовуватися в якості надійних критеріїв оцінки не тільки поточного функціонального стану, але і фізичної підготовленості спортсменів [91, 92]. Вивчення ВСР досить широко використовується в різних галузях медицини з метою стратифікації ризику та діагностики, особливо перспективним напрямком є її дослідження серед дітей із підвищеним ризиком раптової смерті [93].

У своїх дослідженнях Akselrod зі співавторами використовували спектральний аналіз коливань серцевого ритму для кількісного визначення показників серцево-судинної системи від удару до удару і продемонстрували вплив симпатичної та парасимпатичної систем на серцевий спектр. Було

виявлено, що ВСР є стійким і незалежним предиктором смерті у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда [94].

Відповідно до стандартів виміру, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання ВСР Європейського Кардіологічного Товариства і Північно-Американського товариства стимуляції та електрофізіології [95], в клінічній практиці кардіологічних досліджень виділяють два типи аналізу ВСР: аналіз у часовій області (time domain) [96] і аналіз в частотній області (спектральний аналіз, frequency domain) [97].

Часовий аналіз ВСР ґрунтується на статистичному аналізі змін тривалості послідовних інтервалів N-N (R-R) між синусовими скороченнями з обчисленням різних коефіцієнтів. Оцінюють два типи величин: тривалість інтервалів N-N і різницю між тривалістю сусідніх інтервалів N-N. При оцінці тривалості інтервалів N-N використовують такі показники: SDNN – стандартне відхилення величин інтервалів N-N за весь аналізований період; SDANN – стандартне відхилення величин усереднених інтервалів N-N, отриманих за всі 5-хвилинні відрізки, на які поділений період реєстрації; SDNN-index – середнє значення цих стандартних відхилень за всіма 5-хвилинними відрізками, на які поділений період спостереження. При оцінці різниць між тривалістю сусідніх інтервалів N-N використовують показники: NN50 – кількість пар послідовних інтервалів N-N, що розрізняються більш ніж на 50 мс, отриманих за весь період запису; pNN50 – відсоток NN50 від загальної кількості послідовних пар інтервалів N-N; rMSSD – квадратний корінь з суми квадратів різниць між тривалістю послідовних пар інтервалів N-N. Згідно класичної інтерпретації, при стандартній реєстрації у спокої всі ці показники збільшуються при посиленні парасимпатичних впливів та зменшуються при активації симпатичного тону. Більшість показників ВСР у часовій області сильно корелюють один з одним і в практичних цілях достатньо обмежуватись двома з них. Частіше використовують показник pNN50. Він нормований на тривалості R-R інтервалів (ЧСС), а тому не залежить від їх величин і може порівнюватися на різних етапах і в різних

умовах дослідження у одного і того ж обстежуваного [98]. Особлива увага також приділяється оцінці SDNN – інтегрального показника, що характеризує ВСР в цілому за період запису і залежить від впливу обох відділів вищої нервової системи (ВНС). Всі зазначені величини залежать від тривалості запису ЕКГ і від того, в який час доби і за яких умов цей запис проводився.

Спектральні методи аналізу ВСР застосовуються для оцінки внеску періодичних складових в ВСР. З цією метою оцінюється потужність коливань ЕКГ, відповідна кожному виявленому періоду. На підставі співвідношення потужностей різних компонентів спектру роблять висновок про вплив симпатичного і парасимпатичного відділу ВНС на регуляцію серцевого ритму. Розрізняють такі частотні діапазони спектральної потужності: високочастотний (HF – high frequency) – від 0,15 до 0,4 Гц; низькочастотний (LF – low frequency) – від 0,04 до 0,15 Гц; дуже низькочастотний (VLF – very low frequency) – менше 0,04 Гц; і ультранизькочастотний (ULF – ultra low frequency), його фізіологічне значення в даний час не встановлено; повний спектр частот (TF – total frequency). Обчислюють також індекс LF/HF, що відображає співвідношення симпатичного і парасимпатичного впливу на ВСР, який в нормі становить 1,5-2,0. Спектральні методи застосовуються виключно для аналізу коротких (2-10 хв.) ділянок ЕКГ, оскільки одержувані показники інформативні лише при виконанні досить жорстких вимог щодо послідовності інтервалів R-R. У нормі аналіз впродовж 24-годинних записів ЕКГ виявляє чіткі циркадні ритми спектральних маркерів симпатичної і парасимпатичної модуляції з переважанням симпатичного впливу вдень і парасимпатичного – вночі. Вважається, що хвилі LF є маркером симпатичної, а HF – парасимпатичної модуляції. Поряд з цим висловлено думку, що хвилі LF не відображають симпатичну активність серця, а характеризують стан системи регуляції судинного тону або чутливість барорефлекторних механізмів [99].

Найчастіше ВСР вивчається у кардіологічних хворих при гострому інфаркті міокарда, стенокардії, серцевій недостатності і АГ. Дослідження ВСР у пацієнтів з АГ проводяться в основному спектральним методом. Багатьма авторами відзначено зниження показників ВСР при первинній АГ та виявлений прямий кореляційний зв'язок між зниженням ВСР і ризиком раптової смерті при АГ [90].

При наукових дослідженнях зв'язку ВСР з рівнем АТ і тривалістю АГ було виявлено, що при АГ м'якій і помірній ВСР достовірно нижча у пацієнтів з більш високими цифрами АТ і більшою тривалістю захворювання. Brown D.R. зі співавторами вважають перспективним вивчення хвильових процесів АТ у діапазоні дуже низьких частот. Взаємозв'язок між динамікою ВСР і АТ протягом доби вивчений недостатньо. Існують об'єктивні дані, що у стані спокою вплив обох відділів ВНС на серце врівноважений – спостерігається так званий вегетативний баланс. При стресі, фізичному навантаженні росте активність симпатичного відділу ВНС і знижується – парасимпатичного. Парасимпатичний тонус переважає також у молодих здорових людей в стані спокою. Добовий ритм вегетативного тонузу характеризується посиленням симпатичних впливів в денний час, а парасимпатичних – вночі. Таким чином, вегетативна регуляція забезпечує активність системи кровообігу, відповідну потребам організму в конкретній ситуації. Існують дані про те, що у пацієнтів з АГ параметри, що відображають напруження парасимпатичної нервової системи (rMSSD, рNN50), обернено пропорційні нічному рівню ДАТ, а рівень САТ і НТ мають негативний зв'язок з потужністю вагусного компоненту. Інші автори не виявляють достовірної залежності між показниками ВСР та динамікою АТ протягом доби у пацієнтів з АГ різних вікових груп [94].

Динаміка АТ протягом доби відбувається під впливом вегетативної нервової системи і пов'язана з різними видами повсякденної активності [100]. У патогенезі АГ провідну роль відіграють розлади нейро-вегетативної регуляції, серед яких найчастіше відзначається підвищення активності

симпато-адреналової системи [101]. Ця проблема в популяції молодих людей, особливо підлітків, недостатньо вивчена [102].

Таким чином, серцевий ритм є індикатором відхилень в системі регуляції, тому дослідження показників ВСР має важливе прогностичне та діагностичне значення при захворюваннях серцево-судинної системи, особливо при АГ, і зниження цих показників має несприятливий прогноз.

1.5 Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії у підлітків. Механізм розвитку гіпертрофії лівого шлуночка

Тривалий вплив підвищеного АТ може призвести до ураження органів-мішеней: нирок (мікроальбумінурія/протеїнурія, хронічне захворювання нирок) [103]; органів зору (ретинопатія); судин (збільшення товщини інтими медіа каротидних артерій, атеросклероз) [104]; головного мозку (когнітивні розлади) [105]; серця (гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ)) [106]. Всі ці ураження можуть з'явитися ще в дитинстві та підлітковому віці [107]. Ураження органів-мішеней у підлітковому віці внаслідок неконтрольованої АГ означає значний ризик розвитку кардіоваскулярних подій у дорослому віці [108]. Однак, якщо контролюється АГ, деякі ураження органів-мішеней піддаються зворотній дії [109]. Тому першорядним значенням для педіатрів є якнайшвидше визначення наявності уражень органів-мішеней в підлітковому віці, щоб якомога раніше почати діяти і запобігти розвитку тяжких наслідків у дорослому віці.

Найчастішою проблемою у дітей і підлітків з АГ є ураження серця. За даними різних авторів, у 34-38% дітей і підлітків з АГ діагностується ГЛШ за допомогою ехокардіографії (Ехо-КГ) [110]. Поширеність ГЛШ у дітей та підлітків з первинною АГ коливається від 4,8 до 50% [111], у дітей після трансплантації нирок становить 55% [112], у дітей які перебувають на діалізі – 85% [113].

Останнім часом відбулася певна еволюція уявлень про ГЛШ. Якщо раніше вважалось, що ГЛШ – це компенсаторна реакція, спрямована на

нормалізацію систолічного навантаження на ЛШ, то сьогодні медицина розглядає ГЛШ як незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань і самостійний об'єкт для терапевтичного впливу [114, 115, 116].

ГЛШ є одним з найнесприятливіших серцево-судинних наслідків та важливим фактором ризику раптової смерті [117]. Протягом 2-х років спостереження за пацієнтами з АГ було встановлено, що ГЛШ підвищує ризик виникнення ішемічної хвороби серця більше ніж у 2 рази, інсульту – більше ніж у 3 рази, серцевої недостатності – майже у 8 разів [118]. ГЛШ – це складний і багатофакторний стан, патогенез якого може включати багато різних генетичних та сигнальних шляхів [119]. Спочатку патогенез включає в себе процес адаптивного ремоделювання ЛШ (РЛШ), який є компенсаторним механізмом у відповідь на підвищення гемодинамічного навантаження, однак в остаточному підсумку він характеризується структурними змінами, головним чином у формі міокардіального фіброзу, що призводить до діастолічної дисфункції та зниження скорочуваності міокарда [120]. Загалом, ГЛШ представлена фізіологічною та патологічною гіпертрофією міокарда. Фізіологічна гіпертрофія серця виникає в здорових умовах, наприклад, у спортсменів або у вагітних жінок. Під час нормального розвитку після народження серце росте, збільшуючись в розмірі, і кількість кардіоміоцитів збільшується. Гіпертрофія фізіологічного типу зумовлена не тільки зростанням вже раніше існуючих міоцитів, а також і збільшенням їх кількості шляхом утворення нових кардіоміоцитів [121]. У цій гіпертрофії беруть участь серцеві клітини-попередники, які активуються під час фізичних вправ [122, 123]. Дослідження тварин показали, що активація c-Kit⁺ -ендогенних кардіальних стовбурових клітин, які збільшуються в кількості і проходять процес специфікації клітин і диференціювання відносно до міоцитів, що супроводжується підвищеним рівнем факторів росту, є ключовою ознакою фізіологічної гіпертрофії міокарда. Експериментальні дослідження показали, що це головним чином c-Kit⁺Lin⁻ -клітини, які збільшуються в міокарді у відповідь на тренування [124]. Інформація про фізіологічну гіпертрофію та

стовбурові клітини виникла в результаті вивчення тренувального процесу. У всіх інших ситуаціях після початкової компенсаційної та адаптивної фази гіпертрофія може призвести до зниження функції ЛШ і, нарешті, до серцевої недостатності. Механізми патологічної гіпертрофії серця представлені такими ж, як при фізіологічній, але є більш складними і відрізняються залежно від випадку. Одна з найпоширеніших причин патологічної гіпертрофії серця – це перевантаження тиском, що призводить до збільшення товщини стінки ЛШ та розвитку концентричного типу ГЛШ як компенсаторного механізму підтримки фракції викиду шлуночка в умовах підвищеного периферичного опору. Інший механізм передбачає об'ємне навантаження при хронічній аортальній регургітації, мітральній регургітації, що призводять до подовження міокардіальних волокон за рахунок реплікації саркомерів та збільшення об'єму шлуночка. Цей механізм характеризує ексцентричну гіпертрофію, яка також спочатку компенсаторна. Концентрична гіпертрофія може прогресувати до ексцентричної. Гіпертрофія зазвичай супроводжується комплексним перепрограмуванням генів у популяції серцевих клітин [125]. Вважається, що експресія генів плоду α -скелетного актину та β -міозину є основою патофізіології патологічної гіпертрофії [126]. Посилення серцевого навантаження в патологічних ситуаціях часто ініціює каскад біологічних подій, що призводять до гіпертрофії кардіоміоцитів та збільшення серцевого зросту [127]. Особливістю ГЛШ є те, що вона тягне за собою збільшення кількості саркомерів [128], а також супроводжується пропорційним збільшенням периваскулярної та інтерстиціальної сполучної тканини [129]. З одного боку, фізіологічне гіпертрофоване серце підтримує нормальну серцеву структуру, а з іншого боку, ремоделювання та ГЛШ при підвищеному серцевому навантаженні призводять до порушення скорочувальної функції та серцевої недостатності, які пов'язані з високим ризиком захворюваності та смертності. Багато аспектів патофізіологічних механізмів, що беруть участь в процесі гіпертрофії, все ще залишаються не зовсім зрозумілими.

Участь серцевих клітин-попередників в розвитку АГ була виявлена після досліджень на тваринах. Кістковий мозок є важливим органом, який бере участь в патофізіології серцевого ремоделювання при гіпертензії. Експериментальні дослідження показали, що збільшення попереднього навантаження призводить до мобілізації серцевих клітин-попередників з кісткового мозку та міграції їх в серце, що відіграє важливу роль при гіпертрофії серця [130]. Існують ознаки того, що набір клітин, одержуваних із кісткового мозку, залучається до гіпертрофії міоцитів серця та підтримки функцій серця у відповідь на навантаження тиском. Деякі дослідження показали збільшення експресії генів міокардину та GATA₄ у групі мононуклеарних клітин периферичної крові пацієнтів з ГХ, що передбачає наявність мезенхімальних клітин-попередників в периферичній крові, які, можливо, можуть бути призначені для диференціювання в клітини серцевої серії [131]. У цьому дослідженні міокардин і експресія GATA₄ були пов'язані як з рівнем АТ, так і із ГЛШ у популяції з гіпертензією.

ГЛШ є незалежним предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності у дорослих. У дітей та підлітків основними чинниками, що впливають на збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) є маса тіла, стать і рівень АТ [132]. Оцінка стану міокарда ЛШ є важливим етапом в обстеженні дитини з АГ. Проведення Ехо-КГ та підрахунок індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) рекомендовано всім дітям з високим нормальним тиском, АГ, а також з ЦД та захворюваннями нирок. Враховуючи залежність ММЛШ від розмірів тіла, доцільно у дітей та підлітків використовувати показник індексованої ММЛШ з урахуванням маси тіла і зросту. Існує декілька підходів до індексації ММЛШ, а саме з використанням площі поверхні тіла та зросту в ступені ^{2,7}. Індексція до площі тіла знижує вираженість ГЛШ у пацієнтів з надлишковою масою тіла. Використання зросту ^{2,7} для індексації маси ЛШ мінімізує ефект віку та статі [84, 133, 134, 135]. За даними Liu J. метод індексації ММЛШ до зросту в ступені ^{2,7} більш тісно пов'язаний із лінійною масою тіла, виключає вплив

ступеня підвищення АТ на ММЛШ, а також дозволяє однаково виявити ГЛШ як при нормальній масі тіла, так і при ожирінні. Крім того, у дітей цей метод індексації ММЛШ особливо показовий, оскільки складені центильні таблиці від народження до 18 років. Згідно з літературними даними від 8 до 41% підлітків із стабільною АТ мають ІММЛШ вище 95-ої перцентилі, а у 10-15,5% з них підвищення ІММЛШ пов'язане із збільшенням смертності у дорослому віці. Наявність ожиріння у дітей пов'язана з вищим ІММЛШ, ніж у дітей з ізольованою гіпертензією. У дітей з хронічною хворобою нирок ГЛШ розвивається порівняно рано і стає все більш поширеною, оскільки порушується функція нирок. ГЛШ визначається збільшенням ММЛШ у відповідь на захворювання, внаслідок збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та/або збільшення розміру його порожнини. Ці зміни ЛШ представляють собою адаптивну відповідь на патологічне навантаження гіпертензією. Також ГЛШ може бути пов'язана з інфільтративними захворюваннями міокарда або з певними генетичними порушеннями. Гіпертензивна гіпертрофія у дітей, як правило, супроводжується збільшенням ТЗСЛШ (концентрична гіпертрофія), без збільшення розміру його порожнини (ексцентрична гіпертрофія). Концентричний тип гіпертензивної гіпертрофії з часом може призвести до дилатації ЛШ, що веде за собою зниження фракції викиду і в кінцевому підсумку "дилатаційну серцеву недостатність"[136]. Розширення камери ЛШ підвищує ризик для серцево-судинних ускладнень [137, 138]. Існує прямий взаємозв'язок між випадковими офісними вимірами АТ, ДМАТ та ММЛШ/ГЛШ: чим вищі офісні цифри АТ, тим вищі середні показники АТ протягом дня і ночі, та/або вище навантаження гіпертензією за добу. Все це більше сприяє розвитку ГЛШ [139]. ГЛШ також виявляється у підлітків з гіпертензією «білого халату» [140, 141].

Таким чином, розвиток ГЛШ є актуальною проблемою сучасної медицини і вимагає подальшого вивчення для своєчасного попередження її розвитку.

1.6 Електрокардіографічний показник–індекс Соколова-Лайона у прогнозі розвитку гіпертрофії лівого шлуночка

Лікування АГ у дітей і підлітків до теперішнього часу є складною проблемою [9]. Незважаючи на беззаперечні факти на користь того, що витоки ГХ у дорослих слід шукати в підлітковому віці, практикуючі дитячі лікарі прагнуть відстрочити початок медикаментозного лікування, намагаючись уникнути численних побічних ефектів терапії [142]. Дійсно, розумна вичікувальна тактика може бути доцільна в разі транзиторних гіпертензивних реакцій, властивих пубертатному періоду [143]. У пацієнтів даної категорії слід застосовувати немедикаментозні засоби терапії та корекцію способу життя [116, 17]. Як правило, нормалізація надлишкової маси тіла і підвищення рівня рухової активності за рахунок аеробних динамічних фізичних вправ сприятливо впливає на рівень АТ [144]. Однак існує й інша група пацієнтів, для яких недостатньо немедикаментозних методів корекції, у них швидко розвиваються ураження органів-мішеней гіпертензією. Лікування гіпотензивними засобами в таких випадках обов'язково, тому що дозволяє загальмувати прогресування хвороби. Визначення доступних та інформативних прогностичних ознак-предикторів прогресування юнацької АГ до ГХ дорослих здатне допомогти прийняти рішення про початок медикаментозної корекції підвищеного АТ.

Згідно з клінічними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та гіпертензії 2013 р. обов'язковим компонентом діагностичного алгоритму АГ є оцінка ураження органів-мішеней [9]. Провідне місце в оцінці ураження міокарда займає ЕКГ [145]. До переваг методу можна віднести його доступність, швидкість, високу специфічність та відтворюваність. Сьогодні Американська кардіологічна асоціація ухвалила 37 різних критеріїв ЕКГ з відмінностями ступеня точності між ними [146, 147, 148, 149]. Найчастіше використовується вольтажний індекс Соколова-Лайона

(S-L), який розраховується як сума амплітуди зубця S у V_1 та зубця R у відведенні V_5 або V_6 (де більше). У дорослих, незалежно від статі, значення показника більше 35 мм вважають додатковим критерієм ГЛШ [150]. Розвиток ГЛШ при АГ – найважливіша ознака прогресуючої гіпертензивної хвороби серця [9], яка здатна виступати безумовною «твердою» точкою несприятливого результату юнацької АГ. Критерій має прогностичне значення як при ініціальному скринінгу, так і при динамічному спостереженні [151]. Мета-аналіз проведений Pewsner D. зі співавторами був спрямований на оцінку значення ЕКГ в діагностиці ГЛШ серед пацієнтів з АГ і для індексу S-L була виявлена чутливість 21% та специфічність 89%.

Індекс S-L у осіб з первинною АГ дозволяє виявляти формування ГЛШ серця вже в молодому віці [43]. Результати дослідження R.L. Antikainen et al. засвідчили [152, 153], що ЕКГ ознаки ГЛШ нерідко передують структурно-функціональним змінам міокарда, які виявляються методом Ехо-КГ, хоча існує думка, що за специфічністю і чутливістю ЕКГ-ознаки їм поступаються. Прямі підтвердження випереджаючої появи «гіпертрофічних» змін на ЕКГ в порівнянні з методом Ехо-КГ можна знайти в повідомленнях Antikainen R.L. і Терегулова Ю.Е. зі співавт. [154, 155].

Відомий факт, що при виявленні ГЛШ вже Ехо-КГ позитивний індекс S-L може ставати негативним, внаслідок розвитку дистрофічних процесів в міокарді, які знижують його електричну активність [156]. Прогресуюча дилатація камер серця також сприяє зниженню амплітуди зубців на ЕКГ, що формують індекс S-L. Отже, існує цілий спектр варіантів взаємозв'язку індексу S-L і морфологічних параметрів серця. Слід зазначити, що роботи, присвячені вивченню особливостей формування ГЛШ у дітей і підлітків з АГ, нечисленні і в них не уточнена важливість ЕКГ-критеріїв в розвитку ГЛШ. При оцінці ознак ГЛШ у дітей та підлітків з первинною АГ ЕКГ показники мають високу специфічність та достатню чутливість [157].

Таким чином, можна припустити, що у пацієнтів з АГ електрофізіологічні зміни міокарда ЛШ можуть виникати раніше його геометричного ремоделювання.

1.7 Експресія та поліморфізм генів сімейства NFATC у формуванні гіпертрофії лівого шлуночка

Останніми роками все більша увага багатьох науковців зосереджена на ролі спадковості в розвитку первинної АГ та вивчення її генетичних основ. Спектр генів-кандидатів, які беруть участь в реалізації АГ, достатньо широкий і включає групи генів, які контролюють різні метаболічні та гомеостатичні системи, порушення яких залучені у патогенез багатьох серцево-судинних захворювань [158].

Вже в підлітковому віці під впливом АГ розвивається ураження міокарда, а саме ГЛШ, яка виявляється у 38-41% підлітків [135, 159]. Під час прогресування ГЛШ виникає невідповідність між зростаючою потребою гіпертрофічного ЛШ у кисні і обмеженими можливостями доставки його з кров'ю за допомогою коронарних судин. Треба зазначити, що ГЛШ супроводжується значним підвищенням ризику виникнення раптової кардіальної смерті.

Необхідні критерії, які могли б дозволити виявити ризик розвитку ГЛШ при АГ і відповідно до величини цього ризику визначати подальшу терапію. При АГ у дітей ГЛШ, найімовірніше, є генетично детермінованою реакцією серця на збільшення систолічного навантаження на ЛШ, яка пов'язана з підвищенням загального системного судинного опору. У зв'язку з цим великого значення набуває пошук генетичних предикторів розвитку ураження серця, а саме ГЛШ. Виявлено понад 150 мутацій генів, які призводять до розвитку гіпертрофії серцевого м'язу. Також знайдені гени метаболізму міокарда, гени іонних каналів, які регулюють ЧСС [160]. Багато досліджень присвячені вивченню поліморфізму (SNP) і експресії генів, які

відповідають за розвиток гіпертрофічного процесу. Серед вагомих маркерів гіпертрофії виділяють дослідження SNP генів сімейства NFATC. Раніше були встановлені дані про те, що SNP гену NFATC1 (rs7240256, rs11665469, rs754505) при серцево-судинних порушеннях, які супроводжують як вроджені вади серця, так і АГ, має адаптивний і стрес-індукований характер щодо певних гемодинамічних навантажень [161]. Увагу також привертає ген NFATC4, який впливає на метаболічні шляхи синтезу кальціневрину [162]. Відомо, що активація кальціневрином гена NFATC4 відіграє важливу роль в розвитку гіпертрофії серця [163, 164, 165].

Важливою мутацією даного гена є мононуклеотидний SNP Gly160Ala (rs2229309), який пов'язаний зі збільшенням маси та товщини стінок ЛШ [166]. За даними I.I. Ahmetov, A.G. Williams et al. які свідчать про те, що неадекватна і, як виявилось, генетично-детермінована реакція серця у вигляді ГЛШ у спортсменів у відповідь на посилене фізичне навантаження призводить до припинення зростання спортивних досягнень з розвитком кардіоміопатії та зростанням ризику раптової серцевої смерті [167, 168, 169]. Саме ці зміни були асоційовані з SNP rs2229309 гену NFATC4. На підставі літературних даних можна стверджувати, що гени сімейства NFATC беруть участь в розвитку фізіологічної та патологічної ГЛШ і можуть бути перспективними маркерами при виявленні схильності до ураження міокарда у пацієнтів з АГ [161, 170, 171].

Таким чином, проведений літературний огляд доводить, що проблема поширеності АГ серед дітей та підлітків з тенденцією до прогресуючого приросту в міру дорослішання залишається актуальною і створює передумови для вирішення питань своєчасної діагностики, можливої корекції способу життя та удосконалення прогнозування розвитку ускладнень АГ серед підлітків. В літературних джерелах відсутня інформація щодо взаємозв'язків генів сімейства NFATC з клінічними особливостями підліткової АГ. Незважаючи на наявність багатьох наукових даних щодо особливостей АГ підліткового віку необхідно визначити алгоритм дій

своєчасного виявлення захворювання та її ускладнень з метою оптимізації лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених підлітків

Дослідження класифіковано як проспективне впродовж 6-12 місяців з елементами простої контрольованої рандомізації у групах обстеження. Всі підлітки приймали участь в дослідженні після отримання письмової інформованої згоди підлітків та їх батьків. Інформована згода та карти обстеження пацієнтів були схвалені Комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті (протокол №4 від 28.05.2015 р.) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Хельсинської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.) та чинним законодавством України та затверджено проблемною комісією МОЗ України та Національної академії медичних наук України зі спеціальності «Педіатрія» (протокол №4 від 25.12.2015 р.).

Для вирішення поставленої мети та завдань до дослідження включено 124 підлітка основної групи. До контрольної групи було залучено 40 підлітків з нормотензією. Середній вік підлітків склав $17,10 \pm 0,05$ років.

Обстеження підлітків проводилось у денному стаціонарі соматичного профілю дитячого поліклінічного відділення КУ «6-ої міської клінічної лікарні» м. Запоріжжя (головний лікар Познанська Н.К.), на базі кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., професор Іванько О.Г.), на базі Центру медичної реабілітації та профілактики Запорізького державного медичного університету (керівник лікар-терапевт Волох Н.Г.) На підставі складеного договору в обстеженні підлітків також був задіяний Відділ молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного

центру Запорізького державного медичного університету (керівник д. мед.н, професор Камишний О.М.).

При включенні підлітків до основної групи дослідження використовували такі критерії:

1. Вік від 16 до 17 років 11 місяців 29 днів.

2. АТ \geq 120/80 мм рт. ст. в двох із трьох послідовно проведених офісних вимірів з інтервалом 1-2 тижні.

3. Згода підлітків та їх батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення підлітків з дослідження:

1. Діагноз ГХ та симптоматичної АГ.

2. ЦД.

3. Ожиріння II-III ступеня та інші ендокринні захворювання.

4. Гострі інфекційні захворювання.

5. Гострі та хронічні захворювання нирок та печінки.

6. Гематологічні, онкологічні та системні захворювання.

7. Набуті та вроджені вади серця.

8. Вагітність.

До контрольної групи були включені підлітки віком від 16 до 17 років 11 місяців 29 днів, які погодились брати участь у дослідженні і мали нормальні цифри АТ відповідно до віку, статі та зросту.

План обстеження підлітків включав:

1. Вимірювання АТ на верхніх та нижніх кінцівках.

2. Дворазове опитування з використанням анкети SF-36 із інтервалом 6-12 місяців.

3. Добове моніторування АТ.

4. Добове моніторування ЕКГ за Холтером.

5. Загальний аналіз крові.

5. Загальний аналіз сечі.

6. Визначення рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові.

7. Ліпідограма (визначення рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ЛПВЩ).

7. ЕКГ.

8. Ехо-КГ.

9. Визначення експресії та поліморфізму генів сімейства NFATC.

Дослідження проводилось у чотири етапи.

Першим етапом дослідження був скринінг підлітків 16-17 років з підвищеними цифрами АТ, які почали навчатися в медичному університеті. Дослідження проводилось у період з 2014 по 2015 рр. під час щорічного профілактичного огляду студентів-першокурсників, у яких триразово з інтервалом 1-2 тижні офісним методом вимірювався АТ. За цей період було досліджено 426 підлітків, з них 254 (59,6%) юнака та 172 (40,4%) дівчини. Всі підлітки, що були включені у перший етап, залучались до подальшого обстеження при відповідності критеріям включення. Із загальної кількості обстежених було відібрано 124 (29,1%) підлітка, які склали групу з ймовірним діагнозом первинної АГ та 40 (9,4%) осіб з нормотензією, які склали контрольну групу. У наступному за різними обставинами було зменшено основну групу до 84 підлітків та контрольну групу до 34 підлітків. На момент включення в дослідження жоден з підлітків не приймав антигіпертензивну терапію. Саме в цей час підлітки з ймовірною АГ отримували рекомендації щодо модифікації способу життя, які були проаналізовані протягом 6-12 місяців.

Другий етап дослідження передбачав підтвердження або виключення діагнозу первинної АГ. На цьому етапі важливе значення приділяли проведенню ДМАТ. У разі встановлення за допомогою ДМАТ у підлітків діагнозу АГ визначали її перебіг та добовий профіль.

Третій етап дослідження включав загальноклінічне обстеження підлітків, яке проводилось в умовах денного стаціонару дитячого поліклінічного відділення КУ «6-ої міської клінічної лікарні» м. Запоріжжя. Клінічне обстеження мало на меті виключити вторинну АГ та інші хронічні

хвороби, а також дослідити динаміку змін геометрії серця на підставі проведення ЕКГ і Ехо-КГ. Перше Ехо-КГ дослідження було проведено 74 підліткам основної групи. Ознаками РЛШ вважали значення ТЗСЛШ $>9,0$ мм, ТМШП $>8,0$ мм, ММЛШ 141 г для юнаків та 139 г для дівчат (≥ 95 -ої перцентилі), ІММЛШ 39,36 г/зріст в $\text{м}^{2,7}$ для юнаків і 36,88 г/зріст в $\text{м}^{2,7}$ для дівчат (≥ 95 -ої перцентилі). Додатково враховували ЕКГ-індекс Соколова-Лайона, якщо він був >34 мм. Але всі ці ознаки у кожного підлітка мали різні комбінації. Тому з метою мати кількісну характеристику ознак РЛШ ми ввели систему бальної оцінки враховуючи, що кожна з перерахованих ознак має однакову цінність (1 бал). Надалі ці бальні оцінки від 0 до 5 використовували у кореляційному та регресійному аналізах. Кожен підліток умовно отримував від 0 до 5 балів в залежності від кількості наявних перерахованих ознак РЛШ. Наявність від 3 до 5 балів була підставою для віднесення 32 (43%) підлітків з основної групи до підгрупи «АГ та РЛШ» і від 0 до 2 балів – 42 (57%) підлітка до підгрупи «АГ без РЛШ». У осіб підгрупи «АГ без РЛШ», показники ЛШ серця були в межах референтних значень відповідно до віку та статі. Необхідно зазначити, що усі обстежувані мали мінімальну кількість факторів ризику АГ, нормальні показники ІМТ і ніколи не отримували лікування з приводу АГ. В подальшому при наявності ознак ремоделювання визначали типи геометрії ЛШ за класифікацією Ganau A.

Особливістю дослідження ми вважали пошуки асоціацій експресії і частоти зустрічальності поліморфізмів генів NFATC1 та NFATC4 із розвитком РЛШ, що можливо було б використати в подальшому при прогнозуванні. Для проведення молекулярно-генетичного дослідження обстежено 74 підлітка основної групи, які були розподілені в залежності від кількості бальних оцінок наявних ознак РЛШ. Також підліткам проводилось перше опитування з використанням анкети SF-36.

Завершальним четвертим етапом дослідження були клініко-інструментальні дослідження, повторне анкетування за SF-36 та збір

катамнестичних даних. На цьому етапі був здійснений аналіз перебігу хвороби з оцінкою морфо-функціональних показників ЛШ завдяки повторному проведенню ЕКГ та Ехо-КГ з визначенням типів геометрії ЛШ. За різними обставинами було обстежено 47 осіб основної та 30 осіб контрольної групи. Повторне обстеження кожного підлітка було проведено в термін від 6 до 12 місяців в залежності від часу наближення пацієнтів до віку 18 років. Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

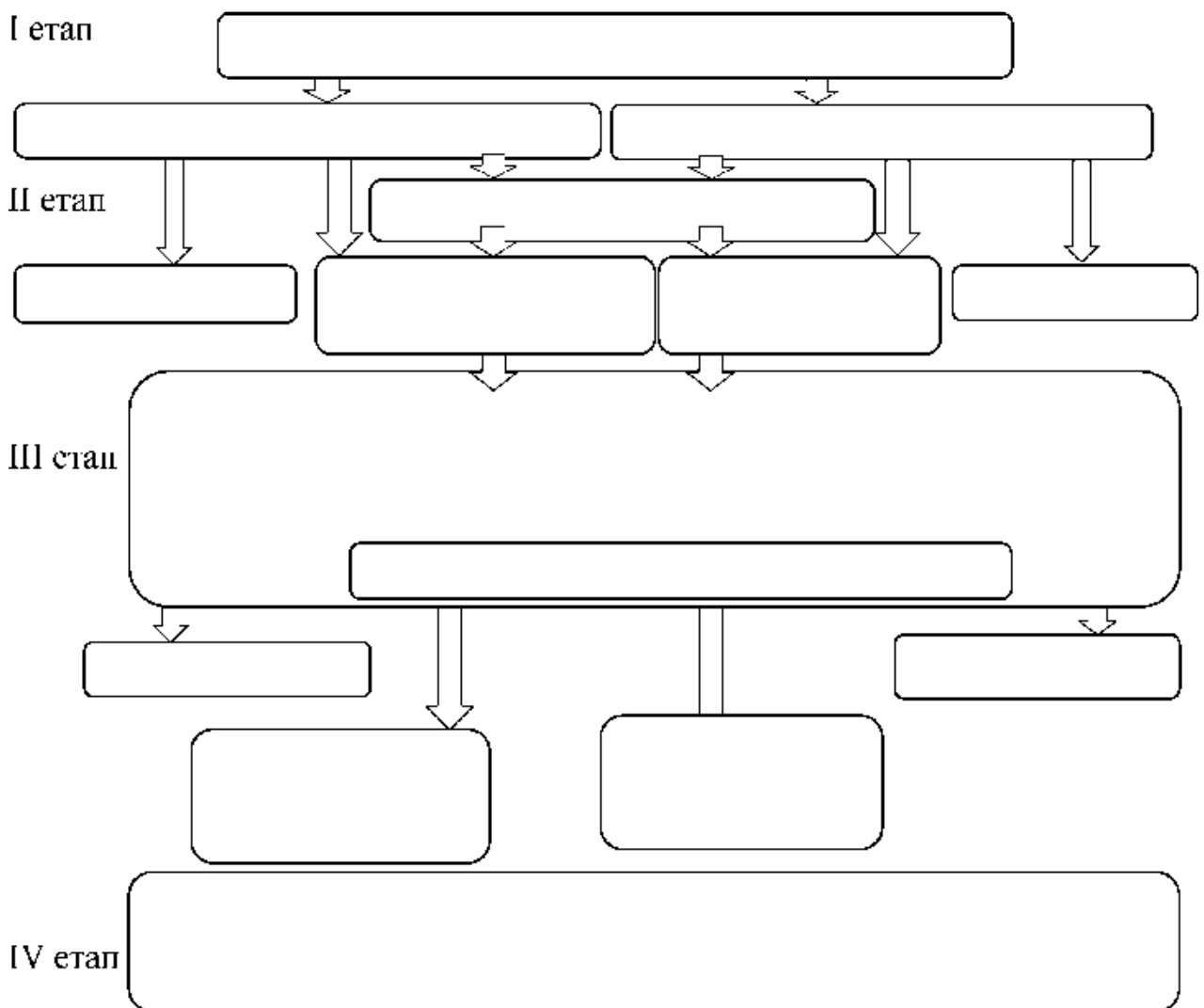


Рисунок 1 – Дизайн дослідження

У віці 18 років, після закінчення «педіатричного періоду» програми спостережень, молоді люди з АГ передавались під нагляд терапевта на базі

Центру медичної реабілітації та профілактики Запорізького державного медичного університету.

Отримані дані дали можливість ретроспективно виявити час настання кінцевої «твердої» точки дослідження, а саме формування РЛШ і розробити підходи до її прогнозування. Перевірку методу прогнозування, розробленого на засадах рівняння логістичної регресії, здійснювали на підставі використання групи пацієнтів, залучених на етапі «навчання прогнозуванню».

Під час скринінгу офісне вимірювання АТ проводилося з використанням методу Н.С. Короткова, який залишається загальноприйнятим офіційним методом вимірювання АТ [30]. Від загальної кількості обстежених підлітків відібрано 124, з них юнаків було 53 (42,7%), дівчат 71 (57,3%), у яких на підставі трьох офісних вимірювань АТ з інтервалом в один-два тижні щонайменше 2 рази значення АТ були $\geq 120/80$ мм рт. ст., що за існуючими рекомендаціями [9, 18, 19] є індикатором «скринінгового» ризику АГ, а також в анамнезі був один чи більше факторів ризику. Такі підлітки склали групу з ймовірним діагнозом АГ. На підставі опитування та вивчення даних медичних амбулаторних карт встановлювали присутність в анамнезі таких факторів ризику АГ, як наявність ожиріння, ГХ в родині, смертності від кардіоваскулярних подій серед родичів у віці до 55 років та інші. Відзначено, що до тютюнопаління був схильний 21 (17%) підліток основної групи та 6 (15%) підлітків контрольної групи, споживали спиртні напої 2-3 рази на тиждень 10 (8,3%) підлітків основної групи та 8 (20%) підлітків контрольної групи, досоловували готову їжу кухарською сіллю 17 (13,7%) підлітків основної групи та 9 (22,5%) підлітків контрольної групи. Обтяжена на АГ спадковість виявлена у 29 (24%) підлітків основної групи та у 9 (22,5%) підлітків контрольної групи. Малорухливий спосіб життя був виявлений у 53 (42,7%) підлітків основної групи та у 19 (47,5%) підлітків контрольної групи. В більшості випадків підлітки з АГ скарги не пред'являли, але у 10 (8%) були скарги на запаморочення під час емоційного та фізичного навантаження, на

періодичний біль в області серця – у 7 (5,6%), відчуття серцебиття – у 8 (6,4%) підлітків. Наявність даних скарг розцінювалась як симптоми астенії і не відносилась до скарг, характерних для АГ.

Після аналізу медичної документації з подальшої участі в обстеженні із 124 підлітків були виключені 39, з яких 4 підлітки (3 юнаки і 1 дівчина) мали ГХ I-II стадії, 3 підлітки (1 юнак і 2 дівчини) мали вторинну АГ, 5 підлітків (3 юнаки і 2 дівчини) мали ожиріння II-III ступеня, 3 підлітки (1 юнак і 2 дівчини) страждали на бронхіальну астму, 5 дівчат мали зміни в загальному аналізі сечі (подальше дослідження яких виявило хронічні захворювання органів сечової системи). Інші 19 підлітків (4 юнака і 15 дівчат) відмовились від участі в обстеженні з різних причин. Тому в подальшому дослідженні взяли участь 85 підлітків, з них 41 юнак і 44 дівчини, які склали основну групу. На протилежність основній групі 40 підлітків були віднесені до нормотензивних осіб і увійшли до контрольної групи. Цим підліткам також були проведені всі заплановані діагностичні заходи. В подальшому брати участь у дослідженні відмовились з різних причин 6 підлітків (4 юнака і 2 дівчини) з контрольної групи. Тому остаточно контрольну групу склали 34 підлітки (10 юнаків і 24 дівчини). На цьому етапі усім підліткам з ймовірною АГ були надані рекомендації щодо модифікації способу життя [15, 18], які включали в себе:

1. Дотримування системи дієтичного підходу - DASH (The Dietary Approaches to Stop Hypertension) щодо зниження АТ з високим вмістом фруктів, овочів, нежирних молочних продуктів, цільних зернових, риби, птиці, горіхів, червоних м'ясних продуктів, а також обмеження прийому цукру та солодошів.

2. Зменшення споживання кухонної солі до 5 г/день та відмова від досолоювання готових страв.

3. Динамічні аеробні навантаження (швидка ходьба, їзда на велосипеді) до 30 хв. 3-4 рази на тиждень.

4. Обмеження виконання фізичних вправ зі значними статичними напруженнями.

5. Відмова від куріння, вживання спиртних напоїв, енергетоніків.

6. Відмова від вживання психостимуляторів (амфетамінів, наркотичних речовин), оральних контрацептивів, анаболіків.

7. Зниження маси тіла та її стабілізація.

Обсяг комплексного дослідження проводився згідно з Національними рекомендаціями і клінічною настановою надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.) [8], який включав лабораторні методи: загальноклінічні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), біохімічні (визначення креатиніну та сечовини в сироватці крові, вмісту загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, глюкози крові). В таблиці 2.1 представлені показники загального аналізу крові у обстежених підлітків.

Таблиця 2.1 – Показники загального аналізу крові у підлітків, $M \pm m$.

Показники, одиниці вимірювання	Основна група (n=85)		Контрольна група (n=34)	
	юнаки (n=41)	дівчата (n=44)	юнаки (n=10)	дівчата (n=24)
Гемоглобін, г/л	141,0±1,0	134,0±1,9	140,0±2,3	133,0±1,7
Еритроцити, 10^{12} /л	4,20±0,05	3,60±0,08	3,8±0,2	3,80±0,07
Кольоровий показник, ум.од.	0,90±0,08	0,90±0,09	0,90±0,02	0,90±0,01
Лейкоцити, 10^9 /л	7,4±0,1	6,0±0,2	5,5±0,3	6,0±0,2
Палочкоядерні, 10^9 /л	2,3±0,2	2,6±0,2	2,5±0,2	2,6±0,3
Сегментоядерні, 10^9 /л	53,0±1,2	52,0±1,1	47,0±2,3	51,0±1,7
Еозинофіли, 10^9 /л	2,8±0,2	2,8±0,2	3,6±0,4	2,9±0,3
Лімфоцити, 10^9 /л	39,0±1,1	40,0±1,1	44,0±2,1	41,0±1,5
Моноцити, 10^9 /л	3,0±0,3	3,0±0,3	2,6±0,4	3,1±0,2
ШОЕ, мм/год.	4,4±0,2	6,6±0,4	4,6±0,8	6,8±0,5

Як свідчать дані, наведені в таблиці 2.1, показники загального аналізу крові серед дівчат і юнаків основної та контрольної груп не мали відхилень від референтних значень і статистично не відрізнялись між собою ($p > 0,05$).

Рівень глюкози крові натще у підлітків основної групи склав $4,70 \pm 0,06$ ммоль/л, відповідно у підлітків контрольної групи – $4,60 \pm 0,08$ ммоль/л ($p > 0,05$). Відхилень від референтних значень не було і статистично не відрізнялись між собою.

Рівень креатиніну в сироватці крові серед підлітків основної групи склав $93,5 \pm 2,4$ мкмоль/л, відповідно серед підлітків контрольної групи – $85,7 \pm 2,8$ мкмоль/л. Рівень сечовини у підлітків в основній групі склав $4,6 \pm 1,3$ мкмоль/л, а в контрольній групі – $4,8 \pm 1,7$ мкмоль/л. Дані значення відповідали віковій нормі в обох групах.

В загальному аналізі сечі відхилень від вікової норми не спостерігалось в обох групах. Питома вага сечі в основній групі в середньому складала $1018,0 \pm 1,5$, відповідно в контрольній групі – $1019,0 \pm 1,3$ і статистичної різниці не було виявлено ($p > 0,05$); в мікроскопічному осаді виявлені поодинокі лейкоцити (1-2 в полі зору) однаково в обох групах; виявлено в 5 випадках слиз в основній групі, в групі контролю – в 4 випадках; в 3 випадках виявлений осад оксалатів в основній групі, в групі контролю – в 5 випадках.

Рівні загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ у дітей і підлітків в обох групах не виходили за межі вікових референтних значень. Так, рівень загального холестерину в основній групі склав $3,9 \pm 0,3$ ммоль/л, а в контрольній групі – $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л ($p > 0,1$); рівень ЛПВЩ в основній групі становив $1,4 \pm 1,1$ ммоль/л, відповідно у контрольній групі – $1,0 \pm 2,6$ ммоль/л ($p > 0,05$); рівень ЛПНЩ в основній групі склав $1,49 \pm 0,1$ ммоль/л, відповідно в контрольній групі – $2,3 \pm 0,2$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Фізикальне обстеження включало вимірювання маси тіла і зросту з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), а також порівняльне вимірювання АТ на верхніх та нижніх кінцівках. Розрахунки ІМТ показали, що до групи

ризик розвитку ожиріння було віднесено 23 (27%) підлітки з основної групи, серед яких було 7 дівчат і 16 юнаків. Аліментарно-конституційний тип ожиріння I ступеня був виявлений у 7 (8,2%) підлітків основної групи, серед яких було 4 дівчини і 3 юнаки. Наявність ожиріння розглядали як коморбідний стан, який ускладнював перебіг АГ. Серед підлітків контрольної групи ризику розвитку ожиріння або ожиріння не було виявлено.

Важливим для верифікації діагнозу АГ було проведення ДМАТ 85 підліткам основної та 34 - контрольної групи. За результатами ДМАТ один юнак основної групи мав АГ 2-го ступеня, тому був виключений з подальшого обстеження.

Додатковими інструментальними методами досліджень були: ультразвукове дослідження нирок, наднирників, офтальмоскопія очного дна з метою виключення вторинної гіпертензії. Також проведення ЕКГ з визначенням традиційних показників та додаткового амплітудного індексу Соколова-Лайона, добового моніторингу ЕКГ за Холтером та Ехо-КГ.

Аналіз ЕКГ показав, що в обох групах переважав синусовий ритм, а саме у 61% підлітків основної групи та у 65% контрольної групи. Частота реєстрації синусової брадикардії склала 6% серед осіб у основній групі і 3% – у контрольній групі. Серед порушень провідної функції серця була виявлена неповна блокада правої ніжки пучка Гіса у 4% підлітків основної та 3% контрольної групи, АВ-блокада 1 ступеня була виявлена в 1 випадку серед підлітків основної групи. Наявність порушень процесів реполяризації міокарда шлуночків реєструвались в основній групі у 12% підлітків та у 5% підлітків контрольної групи. За результатами ЕКГ показників у підлітків, основної та контрольної групи, представлених в таблиці 2.2, достовірних відмінностей не було виявлено.

Таблиця 2.2 – Електрокардіографічні показники у обстежених підлітків, $M \pm m$.

ЕКГ-показники, одиниці вимірювання	Групи підлітків		p
	Основна (n=85)	Контрольна (n=34)	
ЧСС, у 1 хв.	74,0±1,3	76,0±2,7	>0,05
R-R, сек.	0,84±0,01	0,82±0,03	>0,05
PQ, сек.	0,130 ± 0,002	0,130±0,003	>0,05
QRS, сек.	0,080±0,008	0,080±0,001	>0,05
QT, сек.	0,340±0,002	0,340±0,004	>0,05

За результатами ультразвукового дослідження нирок та наднирників у підлітків основної та контрольної груп патологічних змін не виявлено.

Дослідження судин очного дна у підлітків основної групи виявило наявність звуження артерій у 17 (20%) осіб та ізольоване розширення вен сітківки у 5 (6%) підлітків, в групі контролю патологічних змін не було виявлено.

Додатково проводили молекулярно-генетичні дослідження з вивченням взаємозв'язку експресії та поліморфізму генів сімейства NFATC зі стійким підвищенням АТ та розвитком РЛШ у підлітків з первинною АГ.

Завершували дослідження проведенням повторного опитування за анкетною SF-36 та збором катамнестичних даних терміном від 6 до 12 місяців з оцінкою морфо-функціонального стану міокарда під час немедикаментозних методів лікування.

2.2 Методи дослідження

Офісне вимірювання артеріального тиску. АТ вимірювали аускультативним методом Короткова Н.С. в першій половині дня. САТ і ДАТ

реєстрували тричі у положенні сидячи на одній і тій же руці та обчислювали середні значення. Четвертий звіт робочої групи за контролем АГ у дітей і підлітків 2004 р. стверджує, що офісні цифри САТ і/або ДАТ ≥ 95 -ої перцентилі відповідно до віку, статі та зросту в результаті трьох вимірювань служать критерієм для постановки діагнозу АГ. Результати офісного вимірювання АТ були трактовані за допомогою методичних рекомендацій за редакцією Майданника В. Г. «Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків» та рекомендацій Американської академії Педіатрії [18, 143].

Вивчення якості життя за допомогою анкети SF-36. На початку дослідження та протягом 6-12 місяців підліткам проводилося анкетування з використанням версії опитувальника SF-36, створеної і рекомендованої Міжнародним центром дослідження ЯЖ [29]. Опитування кожного підлітка проводилось індивідуально в першій половині дня, перед початком занять, в окремій навчальній кімнаті. Коротка версія анкети SF-36 складалась з 36 питань, згрупованих у вісім шкал:

- загальний стан здоров'я (General Health – GH) або оцінка пацієнтом свого стану здоров'я в даний момент і перспектив його поліпшення;
- фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), що відбиває ступінь, з яким фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення вантажу і т. п.);
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP) – вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (успішність навчання, виконання повсякденних обов'язків);
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE), що передбачає оцінку ступеня, внаслідок якого емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної

- діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення об'єму роботи, зниження її якості і т. п.);
- соціальне функціонування (Social Functioning – SF), яке визначається ступенем, з якою фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування);
 - інтенсивність болю (Bodily pain – BP), що у загальному сенсі є розумінням її впливу на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи навчання або роботу по дому і поза домом;
 - життєва активність (Vitality – VT), що має на увазі саме відчуття особи повною сил і енергії або, навпаки, знесилення;
 - психічне здоров'я (Mental Health – MH), що характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій.

Усі шкали групувались за двома показниками: фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH) та психологічний компонент здоров'я (Mental Health – MH). Відповіді на питання, які стосуються кожної шкали, підсумовувались і перетворювались в бали від 0 до 100, де 100 – максимальне значення, 0 – мінімальне. Більш високі бали відповідають вищому рівню ЯЖ. Підрахунок результатів проводився згідно з інструкцією оцінки показників ЯЖ за методикою SF-36. Особливістю нашого дослідження було дворазове анкетування підлітків (на початку дослідження та протягом 6-12 місяців). Така організація дослідження на думку Andersen E.M.зі співавторами здатна підвищити загальну релевантність опитування.

Фізикальне обстеження. Проводилось визначення зросту, маси тіла та ІМТ. Розраховували ІМТ за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2) \quad (2.1)$$

Для оцінки ІМТ використовували рекомендації Американської Асоціації охорони здоров'я. Значення ІМТ 18,5-24,9 кг/м² розглядали як нормальну вагу, до групи ризику розвитку ожиріння відносили значення ІМТ

$\geq 25,0$ кг/м² (≥ 75 -ої перцентилі, але < 95 -ої перцентилі відповідно до віку та статі). Про ожиріння йшлося, якщо ІМТ перевищував $30,0$ кг/м² (≥ 95 -ої перцентилі) [172].

Клініко-лабораторні дослідження. Проводили дослідження загального аналізу крові та сечі загальноприйнятими методиками. Оцінювали рівень глюкози плазми крові натще, з нормальним діапазоном – $3,3-5,5$ ммоль/л. Показники ліпідного спектру крові визначали за рівнем загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ. Нормативні значення перерахованих показників ліпідного спектру у дітей і підлітків оцінювались згідно з практичними рекомендаціями Американської асоціації серця щодо оцінки серцево-судинного ризику 2013 р. [173]. Функціональний стан нирок оцінювали шляхом визначення креатиніну та сечовини сироватки крові з метою виключення симптоматичної гіпертензії.

Офтальмоскопія та ультразвукове дослідження нирок та наднирників проводились за загальноприйнятою методикою.

Добове моніторування артеріального тиску. З метою підтвердження наявності АГ, встановленої на підставі офісного вимірювання АТ, усім підліткам проводилось ДМАТ з використанням апарату Cardio Tens (Meditech Ltd, Угорщина). Вимірювання проводили кожні 15 хвилин в період денної активності (6:00-22:00) і кожні 30 хвилин під час нічного сну (22:00-6:00). Для оцінки отриманих даних використовували показники, які передбачені стандартним програмним забезпеченням для даного приладу. Результати ДМАТ оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії [41].

Визначали такі показники:

- середньодобовий рівень САТ та ДАТ (САТ і ДАТ за добу), мм рт.ст.;
- середньоденний рівень САТ та ДАТ (САТ і ДАТ вдень), мм рт. ст.;
- середньонічний рівень САТ та ДАТ (САТ і ДАТ вночі), мм рт. ст.;
- індекс часу НТ, %;
- ДІ для САТ і ДАТ;

- пульсовий АТ (ПАТ), мм рт. ст.

Всі підлітки вели щоденник активності паралельно з моніторингом, в якому залежно від режиму кожного пацієнта відмічались індивідуально часові інтервали денного і нічного періодів. Дослідження вважали успішним у разі отримання не менше 70% задовільних вимірювань. ДМАТ як референтний метод діагностики АГ також дозволив діагностувати «гіпертензію білого халату». Цей стан встановлювали, якщо офісні значення САТ та ДАТ були вищими за 90-у перцентиль, в той час як підвищені цифри САТ або ДАТ, отримані методом ДМАТ за добу (навантаження гіпертензією), не перевищували 25% добового часу. Підлітків з гіпертензією «білого халату» вважали «нормотензивними» особами.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії встановлювали перебіг АГ [41]. Лабільну АГ встановлювали коли час НТ складав 25-50% від добового часу вимірювань, стабільну АГ діагностували, коли час НТ перевищував 50% від добового часу вимірювань [174, 175].

Холтерівське моніторування частоти серцевих скорочень та варіабельності серцевого ритму.

За допомогою холтерівського моніторування оцінювали такі показники пульсу:

- середню частоту серцевих скорочень (ЧСС ср.) за хв. протягом доби;
- середню частоту серцевих скорочень вдень (ЧСС вдень) за хв.;
- середню частоту серцевих скорочень вночі (ЧСС вночі) за хв.;
- максимальну частоту серцевих скорочень (ЧСС макс.) за хв.;
- мінімальну частоту серцевих скорочень (ЧСС мін.) за хв.;
- циркадний індекс (ЦІ) як відношення середніх показників частоти серцевих скорочень вдень і вночі.

ЦІ розраховували як відношення середньоденного показника ЧСС за хв. в період з 7 години ранку до 22 години ввечері до середнього показника ЧСС в нічний час з 23 години до 6 години ранку. Референтне значення ЦІ у здорових осіб становить 1,22-1,44.

Згідно з рекомендаціями робочої групи Європейського товариства кардіології і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [176] використовували два напрямки аналізу ВСР – у часовій та частотній областях. Вивчали показники ВСР за добу, в денний та нічний періоди.

Часовий аналіз ВСР ґрунтується на оцінці змін тривалості «нормальних R-R інтервалів» або ж N-N інтервалів (“normal-to-normal”) та оцінці різниці між тривалістю сусідніх інтервалів N-N. Для цього використовували показник SDANN – стандартне відхилення величин усереднених інтервалів N-N, отриманих за всі 5-хвилинні відрізки, на які поділений період реєстрації.

При оцінці різниць між тривалістю сусідніх інтервалів N-N використовували такі показники:

- NN50 – кількість пар послідовних інтервалів N-N, що розрізняються більш ніж на 50 мс, отриманих за весь період запису;
- pNN50 – відсоток NN50 від загальної кількості послідовних пар інтервалів N-N;
- rMSSD – квадратний корінь з суми квадратів різниць між тривалістю послідовних пар інтервалів N-N;
- SDNN – стандартне відхилення величин інтервалів N-N за весь аналізований період;
- SDNN-index – середнє значення цих стандартних відхилень за всіма 5-хвилинними відрізками, на які поділений період спостереження;
- SDANN - стандартне відхилення величин усереднених інтервалів N-N, отриманих за всі 5-хвилинні відрізки, на які поділений період реєстрації.

Показник pNN50 залежить від величин R-R інтервалів і може порівнюватися у одного і того ж обстежуваного на різних етапах і в різних умовах дослідження. SDANN – це показник, який залежить від впливу симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи і

характеризує ВСР в цілому за весь період запису. Всі зазначені величини залежать від того, в який час доби і за яких умов цей запис проводився.

Частотні показники ВСР застосовували для оцінки внеску періодичних складових у ВСР. З цією метою оцінювали потужність коливань ЕКГ. Аналізували такі частотні показники спектральної потужності:

- HF – відображає вплив блукаючого нерву на роботу серця;
- LF – характеризує вплив на серцевий ритм двох ланок автономної вегетативної нервової системи;
- TF - повний спектр частот;
- індекс LF/HF – відношення потужності низькочастотної складової до потужності високочастотної складової ВСР, що свідчить про баланс симпатичних і парасимпатичних впливів на ВСР.

Електрокардіографія. Підліткам основної та контрольної груп ЕКГ проводили стандартним методом на 12-канальному електрокардіографі «Аксион». Разом з визначенням традиційних показників електричної збудливості і провідності приділяли увагу показникам електричної активності ЛШ на підставі розрахунку індексу Соколова-Лайона (S-L). Індекс S-L визначали сумою біоелектричних потенціалів зубців S_1 і максимального зубця R_5 або R_6 в мм (mV) в грудних відведеннях. За даними Американської кардіологічної асоціації перевищення суми висот названих зубців >34 мм (3,4 mV) вважали значущим при ГЛШ [146]. Цей показник у осіб з первинною АГ дозволяє виявляти ризик формування ГЛШ вже в молодому віці.

Ехокардіографія. Обстеження Ехо-КГ проводили за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії (American Society of Echocardiography) [177]. Для оцінки морфо-функціонального стану міокарда проводилася Ехо-КГ на апараті «АЛОКА SSD-500» (Японія) з використанням фазованого датчика 2-4 МГц. Дослідження серця виконували в М- та В-режимах стандартним методом. При оцінці показників міокарда визначали варіанти РЛШ. При дослідженні стану ЛШ серця визначали:

- фракцію викиду ЛШ, %;
- кінцево-діастолічний розмір (КДР), мм ;
- товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) в діастолі, мм;
- товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) в діастолі, мм;
- масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), г;
- індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), $\text{г/м}^{2.7}$;
- відносну товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ), од.

Ознаками ремоделювання ЛШ у підлітків вважали значення $\text{ТЗСЛШ} > 9,0$ мм, $\text{ТМШП} > 8,0$ мм, ММЛШ для юнаків 141 г та 139 г для дівчат, ІММЛШ $39,36 \text{ г/м}^{2.7}$ для юнаків і $36,88 \text{ г/м}^{2.7}$ (≥ 95 -ої перцентилі) для дівчат при збережених нормальних розмірах камери ЛШ в діастолі [17, 135, 143]. За фракцією викиду ЛШ визначали скоротливу здатність міокарда.

ММЛШ розраховували за формулою R.V. Devereux:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times \{1,04 [(\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3]\} + 0,6 \quad (2.2),$$

де: 1,04 – коефіцієнт щільності серцевого м'яза;

КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу, мм;

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу, мм.

ІММЛШ розраховували за формулою [178, 179]:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / \text{зріст}^{2.7} \quad (\text{г/м}^{2.7}) \quad (2.3)$$

Референтні значення ІММЛШ та ММЛШ відповідно до віку і статі оцінювали згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. Для визначення типу геометричного РЛШ розраховували відносну товщину стінок ЛШ (ВТСЛШ) за формулою:

$$\text{ВТСЛШ} = (\text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП}) / \text{КДР} \quad (2.4)$$

ВТСЛШ у нормі менша 0,41, що відповідає 95-ій перцентилі розподілу показників серед здорових дітей і підлітків [135].

Ознаки зміненої геометрії серця визначали за класифікацією Ganau A. Виділяли чотири геометричні моделі ЛШ залежно від збільшення ІММЛШ (або ІММЛШ) та змін ВТСЛШ:

- нормальна геометрія ЛШ, визнана при нормальному значенні ІММЛШ та ВТСЛШ $<0,41$;
- концентричне ремоделювання ЛШ – при нормальному значенні ІММЛШ та ВТСЛШ $>0,41$;
- ексцентрична ГЛШ – при значенні ІММЛШ >95 -ої перцентилі та ВТСЛШ $<0,41$;
- концентрична ГЛШ – при значенні ІММЛШ >95 -ої перцентилі та ВТСЛШ $>0,41$.

Дослідження експресії та поліморфізму генів сімейства NFATC.

Генетичний аналіз проведено спільно з Відділом молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру (свідоцтво про атестацію №039/14, чинне до 24.06.19 року) Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), згідно з угодою про наукове співробітництво між Кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та Відділом молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ. Відповідальний виконавець від ЗДМУ – керівник Відділу молекулярно-генетичних досліджень, доктор медичних наук професор О.М. Камишний. Забір крові проводився з ліктьової вени в кількості 1,5 мл у пробірці типу «Епендорф» з додаванням антикоагулянту ЕДТА. Транспортування пробірок виконувалося із збереженням холодового ланцюга. Отримана кров заморожувалася та зберігалася при температурі -70°C у морозильній камері Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ. При безпосередньому проведенні дослідження кров розморожували згідно з інструкцією виробників лабораторних наборів.

Дослідження експресії генів NFATC1 і NFATC4 у клітинах крові починали з виділення тотальної РНК відповідно до протоколу набору «РНК-екстран» («Синтол»). Для проведення зворотної транскрипції і отримання кДНК використовували набір ОТ-1 фірми "Синтол". Реакційна суміш загальним обсягом 25 мкл містила 1 мкл Random-6 праймера, 2 мкл тотальної РНК, 8,5 мкл деіонізованої води очищеної від нуклеаз, 12,5 мкл 2,5х реакційної суміші та 1 мкл ревертази MMLV-RT. Зворотню транскрипцію проводили при 45°C впродовж 45 хвилин з наступним нагріванням для інактивації MMLV-RT протягом 5 хв. при 92°C. Отриману к-ДНК можна використовувати одразу в проведенні ПЛР в кількості 1-10 мкл. Для визначення рівня експресії досліджуваних генів використовували ампліфікатор CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) і набір реактивів Maxima SYBR Green / ROX qPCRMasterMix (2X) (Thermo Scientific, США). Після початкової денатурації протягом 10 хв при 95°C ампліфікація складалася з 45-50 циклів та проводилася за таких умов: денатурація -95°C, 15 сек., віджиг -59-61°C, 30-60 сек., елонгація -72°C, 30 сек. Фінальна реакційна суміш для ампліфікації включала барвник SYBR Green, ДНК-полімераза Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase, по 0,2 мкл прямого і зворотного специфічних праймерів, 1 мкл матриці (кДНК). Реакційну суміш доводили до загального обсягу 25 мкл додаванням деіонізованої води. Для вивчення експресії досліджуваних генів NFATC1 і NFATC4 використовували набори, що містять праймери для ампліфікації фрагментів. Специфічні пари праймерів (5'-3') для аналізу досліджуваних і референтного генів були підібрані за допомогою програмного забезпечення Primer Blast (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast) і вироблені фірмою Thermo Scientific, США (табл. 2.3). При оцінці експресії генів поширені норми рівня контрольних генів. При цьому використовують відносний метод ($\Delta\Delta C_q$ -метод), який полягає в подвійному порівнянні – цільового і контрольного генів. В якості референс-гену для визначення відносного значення рівня експресії досліджуваних генів був

використаний ген «домашнього господарства» (англ. housekeeping genes) – гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази (GAPDH) згідно з інструкцією, розробленою Applied Biosystems. Ген GAPDH експресується на відносно постійному рівні практично у всіх тканинах і клітинах. Статистичний аналіз даних ПЛР проводили за допомогою програмного забезпечення CFX Manager™ (Bio-Rad, США). Оцінку кратності відмінностей експресії генів в двох вибірках оцінювали шляхом обчислення відношення середніх значень нормалізованих показників рівня експресії кожного гена.

Таблиця 2.3 – Пари праймерів (5'-3') для аналізу досліджуваних (NFATC1 і NFATC4) та референсного генів (GAPDH).

Ген	Послідовність праймерів (5'-3')	Довжина продукту ПЛР
NFATC1	Forward: 5'TGCAAGCCGAATTCTCTGGT - 3' Reverse: 5'GAACGGGGCTGGTTATCCTC - 3'	67
NFATC4	Forward: 5'GGGGATTGGGGGAAGAAGACTG - 3' Reverse: 5'- GCTCTCCCAAGGCCAGAC - 3'	66
GAPDH	Forward: 5'CTCTGCTCCTCCTGTTTCGAC - 3' Reverse: 5'- CGATGTGGCTCGGCTGG - 3'	63

Для генотипування використовували зразки тотальної ДНК, виділеної з цільної венозної крові стандартним методом з використанням набору реагентів «ДНК-ЕКСПРЕС-КРОВ-ПЛЮС» («Літех»). Визначення поліморфізму генів NFATC1 і NFATC4 проводилися методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу згідно з інструкцією виробника (Applied Biosystems, США). Для комплементарної добудови ниток ДНК у конкретному стартовому блоці специфічні ділянки маркували за допомогою праймерів, які представляли собою олігонуклеотидні послідовності. Для цього використовували праймери фірми «Синтол».

Генотипування здійснювали за допомогою TaqMan-зондів і набору TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems™) на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Ампліфікація складалася з трьох етапів: розплітання подвійної спіралі ДНК (денатурація), приєднання праймерів та комплементарна добування ниток ДНК. Для визначення частоти розподілу генотипів використовували рівняння Харді-Вайнберга: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$. У випадку відповідності цій рівновазі вважали, що дана вибірка наближалась до ідеального розподілу у популяції, яка є незмінною з покоління в покоління і на яку не впливають випадкові фактори відбору.

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка отриманих даних проводилась на персональному комп'ютері в операційному середовищі Windows 7 із використанням ліцензійного програмного пакету Statistica v.6.0. («StatSoft», США, ліцензія програмного пакету AXXR712D833214FAN5).

Статистичний аналіз, проведений в роботі, включав в себе розрахунок необхідного обсягу дослідження, методи описової та аналітичної статистики. Залежно від типу даних і характеру розподілу ознак, користувалися параметричними і непараметричними статистичними методами. Всі числові дані перевіряли на відповідність нормальному закону розподілу з використанням критерію Шапіро-Уїлка, нормальним вважався розподіл при значущості вказаних критеріїв $p > 0,05$. При нормальному розподілі вибірок достовірність відмінностей оцінювали за допомогою критерію Стьюдента (t). Кількісні показники, які відповідали нормальному розподілу були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне та стандартна похибка середнього арифметичного), а показники при асиметричному розподілі представлені як Me (Q_{25} ; Q_{75}) (медіана та міжквартильний розмах 25 і 75 перцентиль).

При порівнянні вибірок, що відрізнялись від нормального закону розподілу, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незв'язаних вибірок та критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок. За допомогою аналізу таблиць спряження з використанням точного тесту Фішера (ϕ) проводили порівняння частот досліджуваних показників між групами.

Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційно-регресійного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) при відповідності розподілу нормальному закону і коефіцієнтів кореляції Спірмена у разі асиметричного розподілу. Величина кореляції оцінювалась за шкалою Чеддока: до 0,29 – слабкий зв'язок; 0,3-0,69 – середній; 0,7-1,0 – сильний. Із знаком "+" – прямий зв'язок, із знаком "-" – зворотній.

Розподіл генотипів за дослідженими поліморфними локусами перевіряли на відповідність умовам рівноваги закону Харді-Вайнберга. Аналіз відмінностей частот генотипів у групах проводили із застосуванням критерію χ^2 – Пірсона (з поправкою Йейтса для малих вибірок).

Важливим кроком статистичного аналізу у дослідженні був розрахунок відношення шансів (ВШ) (з англ. odds ratio (OR)). Шансом вважали відношення кількості досліджуваних у групі, у яких настала подія, до кількості досліджуваних, у яких подія не настала (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розрахунок показників відношення шансів (OR).

Кількість випадків	Подія настала	Подія не настала
Дія є	a	b
Дії немає	c	d

Розраховували OR за формулою:

$$OR = ad/bc \quad (2.5)$$

Інтерпретація значення величини OR: якщо $OR=1$, то шанси для обох груп є рівними; якщо $OR>1$, то шанс для досліджуваних в групі, на яку діє фактор ризику, більший за шанс для досліджуваних, на яких фактор ризику не діє; якщо $OR<1$, то шанс для досліджуваних в групі, на яку діє фактор ризику, менший за шанс для досліджуваних, на яких фактор ризику не діє. Також розраховували області достовірного прогнозування та області ненадійного прогнозування для OR з урахуванням 95% довірчого інтервалу (ДІ, або 95% CI – від англ. "confidence interval") за методом Woolf [180]. Якщо верхня межа ДІ більше 1, а нижня менше 1, то такі області відносять до ненадійного прогнозування з рівнем значущості $p>0,05$. Якщо ДІ не включає 1, тобто обидва значення меж або більше, або менше 1, то можна зробити висновок про надійність прогнозування з рівнем значущості $p<0,05$.

Для прогнозування розвитку РЛШ використовували кореляційно-регресійний аналіз з побудовою ROC-кривих та рівняння множинної логістичної регресії.

Першим кроком аналізу множинної регресії з використанням лінійного дискримінанта Фішера був відбір чинників-предикторів віддалених подій за допомогою побудови кореляційної матриці та пошуку мультиколінеарних чинників. З подальшого аналізу виключали такі чинники з сильними кореляційними зв'язками (коефіцієнт кореляції 0,7 та більше), які ускладнювали ранжування факторів за ступенем їх впливу на віддалену подію.

На кожному з наступних кроків один прогностичний чинник включався в рівняння регресії як найбільш інформативний, або виключався як неінформативний. Таким чином, рівняння складали чинники, які найбільшою мірою впливали на віддалену подію. Якщо для кожного з предикторів рівняння регресії $p<0,05$ то можна вважати, що отримана модель адекватно описує взаємозв'язок обраних ознак, якщо $p>0,05$, то прогностична модель незадовільно описує взаємозв'язок між ознаками.

Після цього проводили ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої (від англ. receiver operating characteristic). Розраховували площу під кривими (AUC), яка характеризує прогностичну здатність моделі. Якщо коефіцієнт AUC знаходиться в інтервалі 0,9-1,0 слід розглядати показник з найвищою інформативністю діагностичного методу, 0,8-0,9 – з високою, 0,7-0,8 – з доброю, 0,6-0,7 – з середньою, 0,5-0,59 – зі слабкою.

Останнім кроком було проведення оцінки прийнятності створеної прогностичної моделі. Для цього розраховували коефіцієнт детермінації (R^2), який показував частку змінності віддаленої події під одночасним впливом усіх включених в модель предикторів (факторів ризику). Чим вище даний коефіцієнт, тим краще прогностична значущість підібраних чинників в моделі. Якщо R^2 менше 0,3, то це говорить про неадекватний підбір прогностичних факторів.

Прогнозування розраховувалось за формулою:

$$P = 1/(1+\exp^{(-z)}), \quad (2.6)$$

де: \exp – математична константа, яка дорівнює 2,718;

z (рівняння логістичної регресії) = $b_0 + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_3 * x_3$;

b_0 – значення константи;

b_1, b_2, b_3 - коефіцієнт першого, другого та третього предикторів;

x_1, x_2, x_3 – перший, другий та третій предиктори.

Якщо для P вийде значення $<0,5$, то можна припустити, що подія не настане, в іншому випадку передбачається настання події.

Таким чином, обраний контингент підлітків основної і контрольної груп є достатньою за обсягом вибіркою для дослідження. Репрезентативність вибірки відповідала критеріям включення пацієнтів у дослідження. Обрані методики дослідження є інформативними, сучасними і можуть бути використані для досягнення поставленої мети роботи.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНОГО І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПІДЛІТКІВ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

3.1 Показники офісного вимірювання артеріального тиску та його добове моніторування

На початку дослідження підлітки, які мали офісні цифри САТ >120 та/або ДАТ 80 мм рт. ст. склали групу з ймовірною АГ, а ті, які мали нижчі цифри АТ склали групу з нормотензією. Середні значення офісного САТ і ДАТ, визначених методом Короткова Н.С., а також ПАТ серед обстежених підлітків наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Значення офісного систолічного (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та пульсового артеріального тиску (ПАТ) на момент скринінгового виявлення АГ, $M \pm m$

Значення офісного САТ, ДАТ та ПАТ, одиниці вимірювання	Підлітки, які мали цифри АТ >120 та/або 80 мм рт. ст. (n= 85)	Підлітки, які мали цифри АТ <120 та/або 80 мм рт.ст. (n= 34)	p
САТ, мм рт. ст.	127,0±0,9	113,0±1,7	p<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	76,0±0,6	71,0±0,9	p<0,05
ПАТ, мм рт. ст.	50,0±0,8	41,0±1,5	p<0,05

За результатами таблиці 3.1 виявлені достовірні відмінності між представленими показниками АТ серед підлітків з ймовірною АГ на противагу підліткам з нормотензією.

Водночас підліткам основної групи були надані рекомендації щодо модифікації способу життя, спрямовані на зниження цифр АТ. (табл.3.2)

Таблиця 3.2 – Рекомендації щодо модифікації способу життя на початку обстеження та їх виконання підлітками основної групи впродовж 6-12 місяців, абс./%

Перелік рекомендацій	На початку обстеження	Виконання рекомендацій
Відмова від тютюнопаління	31	10 (32,3%)
Здорове харчування	85	8 (9,4%)
Фізичні аеробні навантаження	85	25 (29,4%)
Зниження ІМТ	30	4 (13,3%)

За результатами таблиці 3.2 певна кількість підлітків не дотримувались виконання рекомендацій щодо модифікації способу життя. Причинами цього могли бути невизнання або нерозуміння підлітками наявності захворювання, недостатній контроль з боку батьків та небажання бути критикованим своїми однолітками.

Таким чином, незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей щодо результатів офісного АТ, підлітки з ймовірною АГ вірогідно відрізнялись від підлітків з нормотензією. Отримані результати в подальшому можуть бути використані в якості «кінцевих точок дослідження» під час офісного вимірювання АТ при розробці прогностичних методів АГ у підлітків.

Після проведення ДМАТ 85 підлітків пройшли діагностичний скринінг і були віднесені до групи первинної АГ. Серед підлітків цієї групи у 64 осіб, з яких 26 юнаків та 38 дівчат, добовий час гіпертензії, який перевищував 95-ту перцентиль відповідно до статі, зросту та віку, становив вище 25% від добового часу, але не перевищував 50%, що відповідало ЛАГ. Ще 20 підлітків (14 юнаків та 6 дівчат), у яких спостерігалось підвищення АТ

більше 95-ої перцентилі протягом 50-80% добового часу, мали САГ. НТ за добу у підлітків основної групи було переважно за рахунок систолічного тиску. Треба зазначити, що показники АТ у пацієнтів з АГ не перевищували значення 160/100 мм рт. ст., що відповідало 1-му ступеню АГ. Лише один юнак мав ознаки АГ 2-го ступеня з періодичними підвищеннями АТ до 195/100 мм рт. ст. та гіпертонічні кризи. Він був виключений з подальшого дослідження і переведений для подальшого лікування в студентську поліклініку м. Запоріжжя.

Водночас проведений ДМАТ у підлітків групи порівняння в жодному випадку не виявив підвищення АТ тривалістю понад 25% добового часу. Таким чином, прихованої гіпертензії не було виявлено серед обстежених підлітків, які склали групу порівняння. На рисунку 3.1 за результатами ДМАТ представлений розподіл обстежених підлітків.

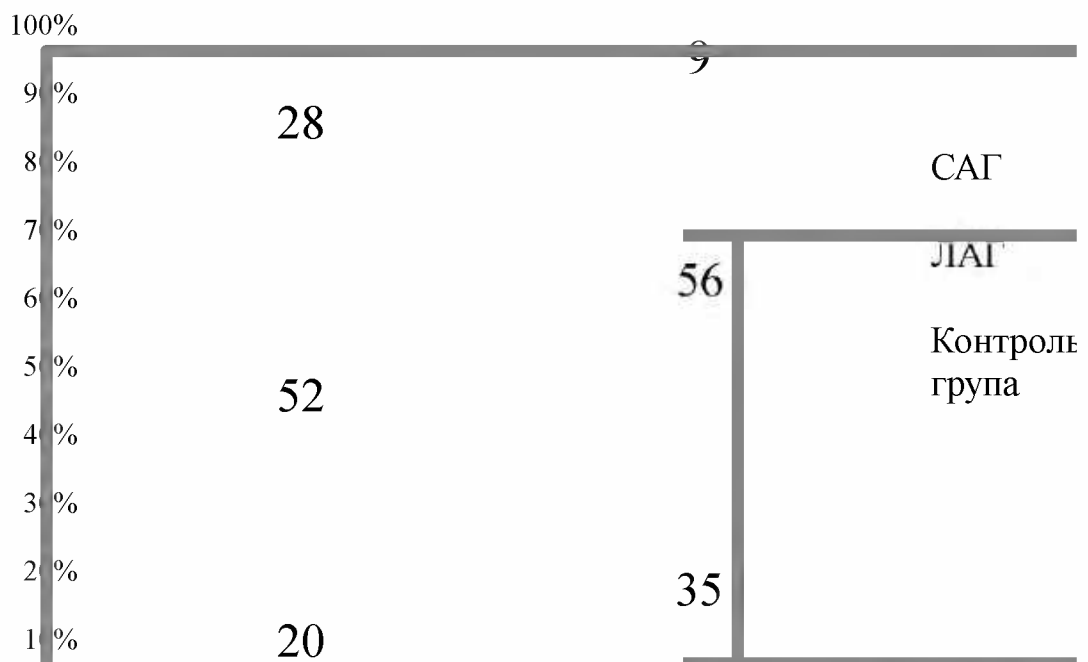


Рисунок 3.1 – Розподіл юнаків та дівчат за результатами ДМАТ

Докладніше показники АТ за результати ДМАТ у обстежених осіб наведені в таблицях 3.3 і 3.4.

Таблиця 3.3 – Систолічний артеріальний тиск (САТ) за даними ДМАТ в обстежених юнаків, $M \pm m$

Показники САТ, одиниці вимірювання	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=26)	Юнаки контрольної групи (n=10)
САТ за добу, мм рт. ст.	135,0±1,5* [#]	126,0±0,9 [#]	112,0±2,0
САТ вдень, мм рт. ст.	138,0±2,0* [#]	129,0±1,0 [#]	115,0±2,0
САТ вночі, мм рт. ст.	128,0±2,4* [#]	119,0±1,2 [#]	105,0±2,3
Примітка 1. * – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з ЛАГ ($p < 0,05$); Примітка 2. [#] – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).			

Таблиця 3.4 – Систолічний артеріальний тиск (САТ) за даними ДМАТ в обстежених дівчат, $M \pm m$

Показники САТ, одиниці вимірювання	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=38)	Дівчата контрольної групи (n=24)
САТ за добу, мм рт. ст.	128,0±5,0 [#]	120,0±0,7 [#]	111,0±1,2
САТ вдень, мм рт. ст.	130,0±4,0 [#]	124,0±0,9 [#]	114,0±1,3
САТ вночі, мм рт. ст.	124,0±6,3* [#]	113,0±1,3 [#]	103,0±1,9
Примітка 1. * – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з ЛАГ ($p < 0,05$); Примітка 2. [#] – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).			

Згідно з даними таблиці 3.3 і 3.4 встановлено, що показники середніх значень САТ за добу, САТ вдень та САТ вночі у юнаків і дівчат основної групи достовірно відрізнялись від осіб контрольної групи, також за трьома показниками САТ між собою серед юнаків із САГ та ЛАГ, а серед дівчат із САГ достовірна статистична різниця виявлена лише для показника САТ вночі.

На відміну від показників САГ значення середнього ДАТ за добу, ДАТ вдень та ДАТ вночі у юнаків основної і контрольної груп розрізнялись в меншій мірі (табл. 3.5 і 3.6), що характерно для переважання у підлітків з первинною АГ підвищення саме САГ. Серед дівчат основної і контрольної груп достовірної відмінності не спостерігалось.

Таблиця 3.5 – Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) в обстежених юнаків, $M \pm m$

Показники ДАТ, одиниці вимірювання	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=26)	Юнаки контрольної групи (n=10)
ДАТ за добу, мм рт. ст.	71,0±1,3 [#]	68,0±1,2 [#]	63,0±1,1
ДАТ вдень, мм рт. ст.	74,0±1,5	72,0±1,3	64,0±1,3
ДАТ вночі, мм рт. ст.	63,0±1,9 [#]	61,0±1,5	56,0±1,4
Примітка 1. # – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою (p < 0,001).			

Таблиця 3.6 – Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) в обстежених дівчат, $M \pm m$

Показники ДАТ, одиниці вимірювання	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=38)	Дівчата контрольної групи (n=24)
ДАТ за добу, мм рт. ст.	72,0±3,8	69,0±0,8	64,0±1,3
ДАТ вдень, мм рт. ст.	74,0±3,4	74,0±0,7	68,0±1,6
ДАТ вночі, мм рт. ст.	68,0±5,2	62,0±1,5	57,0±1,5
Примітка 1. # – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою (p < 0,001).			

При аналізі середнього добового ПАТ (табл. 3.7 і 3.8) у юнаків і дівчат з основної групи та контрольної групи також виявлені достовірні відмінності, що дає підстави для стратифікації пацієнтів за відхиленнями АТ від референтних значень.

Таблиця 3.7 – Пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) за методом ДМАТ в обстежених юнаків, $M \pm m$

Значення ПАТ, одиниці вимірювання	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=26)	Юнаки контрольної групи (n=10)
ПАТ, мм рт. ст.	64,0±1,8*#	58,0±1,1	50,0±1,8
Примітка 1.* – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з ЛАГ (p < 0,001); Примітка 2. # – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою (p < 0,05).			

Таблиця 3.8 – Пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) за методом ДМАТ в обстежених дівчат, $M \pm m$

Значення ПАТ, одиниці вимірювання	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=38)	Дівчата контрольної групи (n=24)
ПАТ, мм рт. ст.	56,0±1,9*#	51,0±0,8#	47,0±0,9
Примітка 1.* – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з ЛАГ (p < 0,001); Примітка 2. # – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою (p < 0,001).			

Важливо, що ДМАТ у підлітків з АГ дозволив виділити групи осіб в залежності від типів циркадних коливань АТ, які можуть мати прогностичне значення щодо стійкого підвищення АТ і, можливо, ризику ураження органів-мішеней.

Серед 14 юнаків із САГ групи «dipper» з помірним нічним зниженням АТ (ДІ знаходився в межах 10-20%) склали лише 5 осіб (5/14 або 35,8%). Ще 7 (7/14 або 50%) підлітків з недостатнім нічним зниженням АТ (ДІ менше за 10%) відповідали стану «non-dipper», який характеризується підвищенням

навантаженням гіпертензією як вдень, так і вночі. До безумовно несприятливих типів циркадних ритмів АТ, а саме «over-dipper», увійшов 1 (1/14 або 7,1%) підліток із надмірним (більш ніж 20%) нічним зниженням АТ та ще 1 (1/14 або 7,1 %) підліток, у якого вночі відбувалося підвищення АТ, що дозволило віднести його до так званих «night-peaker». Серед 26 юнаків з ЛАГ розподіл АТ за добовими циркадними ритмами був суттєво іншим. До групи «dipper» увійшло 14 (14/26 або 53,8%) осіб. Представники «non-dipper» склали 10 (10/26 або 38,5%) підлітків. До групи «night-peaker» увійшло 2 особи з 26 (2/26 або 7,7%). Пацієнтів з добовим профілем «over-dipper» не було виявлено.

Серед 6 дівчат із САГ групу «dipper» склала лише 1 (1/6 або 16,7%) особа, групу «non-dipper» – 3 (3/6 або 50%), групу «night-peaker» – 2 (2/6 або 33,3%). Група 38 дівчат із ЛАГ поділилась на 28 осіб (28/38 або 73,7%) за типом «dipper», що перевищувало показник попередньої групи, «non-dipper» – 8 (8/38 або 21%), «night-peaker» – 2 (2/38 або 5,3%). Типу «over-dipper» серед дівчат як із САГ, так само як із ЛАГ не було виявлено.

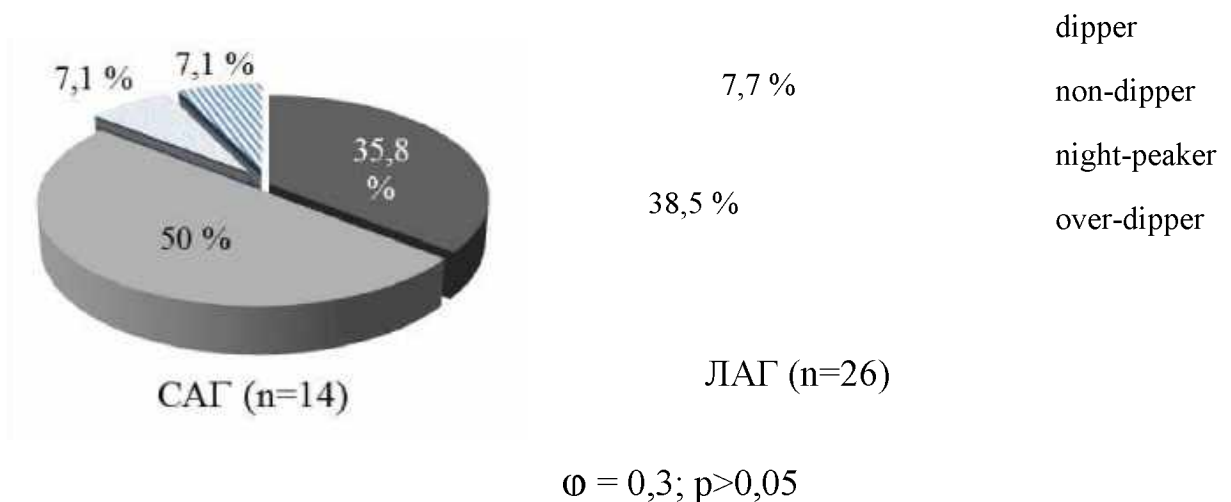
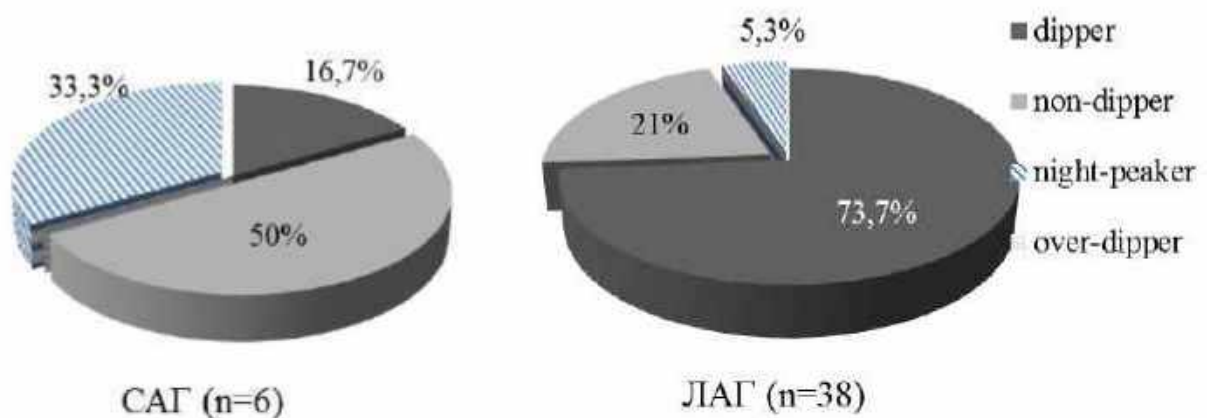


Рисунок 3.2 – Розподіл юнаків основної групи за добовими профілями АТ в залежності від перебігу АГ

На рисунках 3.1 і 3.2 показані суттєві розбіжності розподілу за добовими профілями АТ у пацієнтів основної групи в залежності від перебігу АГ.

Як свідчить рисунок 3.2, у юнаків з АГ спостерігаються розбіжності в представництві пацієнтів з добовим профілем «dipper» і «non-dipper». Підлітки із ЛАГ, які належали до більш сприятливого при АГ добового профілю типу «dipper» майже в 1,5 рази перевищували кількість пацієнтів з таким же типом у групі юнаків із САГ. В свою чергу серед останніх переважали особи з добовим профілем «non-dipper». Серед юнаків із САГ було зафіксовано 7,1% з найбільш прогностично несприятливим за розвитком ускладнень АГ типом «over-dipper» [18]. Однак серед юнаків із ЛАГ не було зафіксовано даного типу добового профілю АГ. Також серед юнаків із САГ виявлено 7,1% з типом «night-peaker», водночас серед юнаків із ЛАГ з таким типом виявлено 7,7%. У юнаків основної групи в залежності від перебігу АГ не виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$) між добовими профілями АГ.



$$\phi = 0,01; p < 0,05$$

Рисунок 3.3 – Розподіл дівчат основної групи за добовими профілями АГ в залежності від перебігу АГ

Як видно з рисунку 3.3, у дівчат з АГ спостерігаються достовірні відмінності ($p < 0,05$) між добовими профілями АГ в залежності від перебігу захворювання. Серед дівчат із ЛАГ переважав добовий профіль типу «dipper» на протипагу дівчатам із САГ, у яких частіше зустрічався тип «non-dipper».

Добовий профіль типу «over-dipper» серед дівчат як із САГ, так і із ЛАГ не виявлений.

Серед 10 юнаків контрольної групи тип «dipper» був виявлений у 4 (4/10 або 40%) осіб, «non-dipper» у 6 (6/10 або 60%), серед 24 дівчат тип «dipper» - у 14 (14/24 або 58,3%) осіб та «non-dipper» - 10 (10/24 або 41,7%) осіб. Типів «over-dipper» та «night-peaker» не було виявлено як серед юнаків, так і серед дівчат контрольної групи.

Таким чином, дослідження показали достатню ефективність скринінгу щодо виявлення первинної АГ у підлітків 16-17 років медичного університету. Серед 426 обстежених підлітків 16-17 років під час профілактичних оглядів за допомогою офісного вимірювання АТ факт його підвищення був встановлений у 124 (29,1%) осіб. В подальшому діагноз АГ збігався зі встановленим фактом підвищення АТ за ознакою «перевищення 120/80 мм рт. ст.» на першому кроці скринінгу в 67,7% випадків, що свідчить про важливість цієї нескладної діагностичної процедури. Неодноразові наступні офісні виміри АТ підвищували ефективність діагностики. Після проведеного ДМАТ та поглибленого клінічного обстеження була виключена вторинна гіпертензія і у 84 підлітків (19,7%) АГ визначена як первинна. Варто відзначити, що близькі результати були одержані і в інші роки (2008-2018) при дослідженні субпопуляції підлітків, які починали навчатися на першому курсі Запорізького державного медичного університету [181]. Одержані дані свідчать про сталість оцінок, отриманих за допомогою впровадженої системи обстежень підлітків, які до цього не були обізнані про наявність у них АГ.

3.2 Показники частоти серцевих скорочень та варіабельності серцевого ритму за даними добового моніторування

Дослідження у підлітків з АГ показників ЧСС та ВСР мало подальшу мету стратифікації ускладнень АГ за ступенем прогностично можливих

кардіоваскулярних ризиків. За даними добової ЕКГ за Холтером у обраних для дослідження підлітків були вивчені показники ЧСС та Ці пульсу за добу.

Таблиця 3.9 – Частота серцевих скорочень (ЧСС) у юнаків за даними Холтер-ЕКГ, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показники ЧСС, одиниці вимірювання	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=26)	Юнаки контрольної групи (n=10)
ЧСС ср. уд. за 1 хв.	75,5 (73,5;80,5)	78,0 (68,0; 83,0)	69,0 (68,0; 82,0)
ЧСС макс. уд.за 1 хв.	157,0 (139,0;165,5)	155,0 (146,0;167,0)	163,0 (146,0;170,0)
ЧСС мін. уд.за 1 хв.	30,5 (30,0;47,0)	31,0 (30,0;47,0)	45,0 (40,0; 50,0)

За даними таблиці 3.9 не було виявлено достовірної різниці між показниками ЧСС серед юнаків основної та контрольної групи.

Серед юнаків групи із САГ та із ЛАГ значення мінімальної ЧСС незважаючи на відсутність достовірної вірогідності були суттєво меншими, ніж у юнаків групи контролю. В деяких спостереженнях значення мінімальної ЧСС досягали критичних – 30 ударів за 1 хвилину. Виявлені особливості коливань ЧСС у юнаків з АГ, які відрізняються від таких у нормотензивних підлітків, можуть бути використані при формуванні прогностичних алгоритмів діагностики АГ.

Дані таблиці 3.10 свідчать про виявлення достовірної відмінності мінімальної ЧСС між дівчатами із ЛАГ та дівчатами контрольної групи, які тим не менше не досягали критичних значень брадикардії, як у юнаків.

Таблиця 3.10 – Частота серцевих скорочень (ЧСС) у дівчат за даними Холтер-ЕКГ, Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показники ЧСС, одиниці вимірювання	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=38)	Дівчата контрольної групи (n=24)
ЧСС ср. уд. за 1 хв.	79,0 (75,0; 87,0)	84,0 (79,0; 89,0)	84,5 (78,0;92,0)
ЧСС макс. уд. за 1 хв.	165,5(151,0;170,0)	170,0(150,0;179,0)	165,0(156,0;172,0)
ЧСС мін. уд. за 1хв.	51,5 (46,0; 57,0)	43,0 (30,0; 50,0) [#]	42,0 (46,0; 55,0)
Примітка 1. [#] – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою (p <0,001).			

Таблиця 3.11 – Циркадний індекс (ЦІ) та ЧСС вдень і вночі у юнаків за даними Холтер-ЕКГ, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показники ЧСС, одиниці вимірювання	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=26)	Юнаки контрольної групи (n=10)
ЦІ, %	1,23 (1,19; 1,36) [*]	1,38 (1,28; 1,45)	1,28 (1,26;1,47)
ЧСС вдень, уд.за 1хв.	81,5 (79,0; 85,0)	84,0 (73,0; 89,0)	89,0 (77,0; 94,0)
ЧСС вночі, уд.за 1хв.	65,5 (61,0; 67,5) ^{*#}	58,0 (55,0; 64,5) [#]	72,0 (54,0; 73,0)
Примітка 1. [*] – вірогідність статистичної різниці показників порівняно із ЛАГ (p <0,001); Примітка 2. [#] – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою (p <0,001).			

Дані таблиці 3.11 демонструють достовірну відмінність ЦІ та показника ЧСС вночі серед юнаків основної і контрольної групи.

Таблиця 3.12 – Циркадний індекс (ЦІ) та ЧСС вдень і вночі у дівчат за даними Холтер-ЕКГ, Ме (Q₂₅; Q₇₅).

Показники ЧСС, одиниці вимірювання	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=38)	Дівчата контрольної групи (n=24)
ЦІ, %	1,38 (1,24; 1,41)	1,35 (1,28; 1,42)	1,30 (1,25; 1,53)
ЧСС вдень, уд.за хв.	89,0 (83,0; 96,0)	90,0 (81,0; 96,5)	94,5 (82,0; 97,5)
ЧСС вночі, уд.за хв.	68,0 (60,0; 70,0)	67,0 (63,8; 71,0)	68,0 (61,0; 73,0)

Згідно за результатами таблиці 3.12 достовірної відмінності ЦІ та показників ЧСС вдень і вночі серед дівчат основної і контрольної груп не було виявлено.

При порівнянні добових показників часового аналізу ВСР у юнаків і дівчат основної та контрольної груп, наданих у таблиці 3.13 і 3.14, не було виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,01$).

Таблиця 3.13 – Показники часового аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) у юнаків, Ме (Q₂₅; Q₇₅).

Показники ВСР, одиниці вимірювання	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=26)	Юнаки контрольної групи (n=10)
SDANN	195,0(155,5;380,0)	221,0(175,5;266,0)	185,0(181,0;298,0)
SDNN	89,0(76,0;119,0)	86,0 (73,0; 111,0)	92,0(64,0;113,5)
pNN50,%	23,0 (13,0; 28,0)	20,0 (14,0; 33,0)	24,0 (8,0; 35,0)
rMSSD, мс	63,5 (38,0; 75,0)	53,0 (45,0;72,0)	61,0 (31,0; 71,5)

Таблиця 3.14 – Показники часового аналізу варіабельності серцевого ритму (BCP) у дівчат, Me (Q₂₅; Q₇₅).

Показники BCP, одиниці вимірювання	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=38)	Дівчата контрольної групи (n=24)
SDANN	174,5(142,0;211,5)	181,0(166,0;222,0)	156,0(128,0;209,0)
SDNN	59,0 (56,0; 77,5)	71,0 (60,0;102,5)	68,0 (54,0; 78,0)
pNN50,%	10,0 (9,0; 21,0)	16,0 (10,0; 22,0)	16,0 (9,0; 20,5)
rMSSD, мс	36,0 (33,0; 48,0)	44,0 (39,0; 54,0)	41,0 (32,0; 52,0)

Дослідження спектральних показників BCP представлені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15 – Показники частотного аналізу варіабельності серцевого ритму у юнаків, Me (Q₂₅; Q₇₅).

Показники BCP, одиниці вимірювання	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=26)	Юнаки контрольної групи (n=10)
LF, Гц	1527 (938; 2613)	1968(1637; 3043)	2792 (862;3268)
HF, Гц	1348 (488; 2028)	1227 (787; 1544)	1230 (479;1694)
LF/HF	1,5 (1,1; 1,9) *	2,1 (1,5; 2,5)	1,9 (1,8; 2,3)
Примітка 1. * – вірогідність статистичної різниці показників порівняно із ЛАГ (p < 0,05).			

Дані таблиці 3.15 свідчать, що аналіз співвідношення LF/HF, який характеризує баланс між активністю впливів симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи показав, що була виявлена достовірна різниця показника LF/HF серед юнаків із САГ та із ЛАГ (p<0,05).

Таблиця 3.16 – Показники частотного аналізу варіабельності серцевого ритму у дівчат, Me (Q₂₅; Q₇₅).

Показники ВСР, одиниці вимірювання	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=38)	Дівчата контрольної групи (n=24)
LF, Гц	1046(1002; 1066)*	1756 (1267;1803)	1400(1008; 1591)
HF, Гц	425(420; 533)*	1125(978; 1484)#	704 (444; 820)
LF/HF	1,9 (1,6; 2,2)	1,6 (1,4; 1,6)	1,9 (1,6; 2,3)
Примітка 1.* – вірогідність статистичної різниці показників порівняно із ЛАГ (p <0,001); Примітка 2. # – вірогідність статистичної різниці показників порівняно з контрольною групою (p <0,05).			

В результаті аналізу ВСР серед дівчат, представленого в таблиці 3.16, була виявлена достовірна різниця показника LF у дівчат із САГ та ЛАГ (p<0,001), показника HF у дівчат із САГ та ЛАГ (p<0,001) та у дівчат із ЛАГ відносно контрольної групи (p<0,05).

Таким чином, проведення офісних вимірів, ДМАТ та добового моніторингу ЕКГ дало змогу встановити відмінності досліджуваних показників в залежності від інтенсивності і тривалості підвищення АТ у підлітків із вперше встановленим діагнозом первинної АГ, що необхідно для подальшого прогнозу стійкого підвищення АТ. Ці значення можна прийняти за кінцеві точки дослідження. Відмічені особливості вегетативного статусу пацієнтів з АГ можуть мати несприятливе прогностичне значення. Відмінності циркадних ритмів АТ у пацієнтів із САГ та ЛАГ, добові коливання пульсу дають підстави вважати їх вірогідно спроможними формувати прогноз перебігу підліткової АГ.

3.3 Особливості показників структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка та їх динаміка під час немедикаментозного лікування

Проведення Ехо-КГ спостереження в динаміці було з метою виявлення змін геометрії серця, які відбуваються у підлітків з АГ впродовж 6-12 місяців за рахунок перевантаження ЛШ тиском крові.

Для дворазового проведення Ехо-КГ в динаміці за різних причин було залучено всього 47 осіб з АГ, з яких 20 підлітків із САГ (14 юнаків і 6 дівчат), 27 підлітків із ЛАГ (21 юнаків і 6 дівчат) та 30 осіб контрольної групи (10 юнаків і 20 дівчат).

Треба відзначити, що отримані результати Ехо-КГ показників структурно-функціонального стану міокарда в динаміці серед юнаків та дівчат групи контролю відповідали віковим референтним значенням [130] і не відрізнялися за часом ($p > 0,05$). Водночас підлітки основної групи дослідження мали динамічні відмінності Ехо-КГ показників.

Враховували, що більшість показників Ехо-КГ підлітків із САГ та підлітків із ЛАГ не відповідали нормальному статистичному розподілу, тому представлені в тексті і таблицях медіаною ($Me (Q_{25}; Q_{75})$) та розрахунком значущості різниці для парних вибірок за критерієм Вілкоксона.

У юнаків і дівчат із САГ та ЛАГ значення ТЗСЛШ на другому візиті були достовірно вищими у порівнянні з першим візитом ($p < 0,05$). Результати порівняння початкових вхідних та кінцевих величин ТЗСЛШ представлені у табл. 3.17 і 3.18.

Таблиця 3.17 – Динаміка Ехо-КГ показника товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) у обстежених юнаків, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання ТЗСЛШ, мм	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=21)	Юнаки контрольної групи (n=10)
I візит	9,0 (8,0; 10,0)*	9,0 (8,0; 9,0)*	8,0 (7,0; 8,0)
II візит	9,6 (9,1; 10,0)	9,6 (8,9; 10,1)	8,0 (7,0; 8,2)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p <0,05).			

Таблиця 3.18 – Динаміка Ехо-КГ показника товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) у обстежених дівчат, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання ТЗСЛШ, мм	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=6)	Дівчата контрольної групи (n=20)
I візит	8,0 (8,0; 8,1)*	7,5 (7,5; 8,0)*	7,0 (7,0; 8,0)
II візит	9,1 (9,1; 9,2)	8,0 (8,0; 8,1)	7,0 (7,0; 8,0)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p <0,05).			

Результати аналізу ТМШП показали, що серед юнаків і дівчат групи із САГ відмічалась в динаміці тенденція до зростання цього показника з достовірною різницею, так само і серед юнаків групи із ЛАГ (p<0,05). Особливості показників ТМШП в динаміці серед юнаків і дівчат з АГ представлені в табл. 3.19 і 3.20. Як видно з даних таблиць 3.21 і 3.22, достовірне зменшення (p<0,05) показника КДР в динаміці було тільки серед юнаків із ЛАГ.

Таблиця 3.19 – Динаміка Ехо-КГ показника міжлуночкової перегородки (ТМШП) у обстежених юнаків, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання ТМШП, мм	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=21)	Юнаки контрольної групи (n=10)
I візит	8,0 (8,0; 9,0)*	8,0 (7,0; 8,0)*	7,0 (7,0; 7,5)
II візит	9,4 (9,0; 10,3)	9,6 (9,1; 10,3)	7,5 (7,0; 7,6)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p <0,05).			

Таблиця 3.20 – Динаміка Ехо-КГ показника міжлуночкової перегородки (ТМШП) у обстежених дівчат, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання ТМШП, мм	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=6)	Дівчата контрольної групи (n=20)
I візит	8,0 (7,0; 8,0)*	7,0 (7,0; 7,2)	7,0 (6,0;7,0)
II візит	9,3 (9,0;9,7)	7,5 (7,0; 8,0)	7,0 (7,0;7,1)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p <0,05).			

Таблиця 3.21 – Динаміка Ехо-КГ показника кінцево-діастолічного розміру (КДР) у обстежених юнаків, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання КДР, мм	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=21)	Юнаки контрольної групи (n=10)
I візит	53,0 (50,0; 53,0)	50,0 (47,0; 52,0)*	47,1 (46,0; 47,5)
II візит	53,0 (50,9; 55,0)	48,0 (42,0; 51,0)	47,3 (45,0; 47,5)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p <0,05).			

Таблиця 3.22 – Динаміка Ехо-КГ показника кінцево-діастолічного розміру (КДР) у обстежених дівчат, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання КДР, мм	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=6)	Дівчата контрольної групи (n=20)
I візит	49,0 (48,0; 51,0)	47,5 (44,0; 48,0)	46,5 (44,0; 47,0)
II візит	49,5 (47,2; 50,1)	46,6 (45,0; 48,0)	47,0 (45,0; 47,3)

Таблиця 3.23 – Динаміка Ехо-КГ показника маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) у обстежених юнаків, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання ММЛШ, г	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=21)	Юнаки контрольної групи (n=10)
I візит	164,1(140,6;185,0)*	140,6(125,6;162,2)*	113,0(90,0;120,0)
II візит	189,0(176,0; 208,0)	155,0(128,0; 192,0)	115(103,0; 125,0)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p <0,05).			

Таблиця 3.24 – Динаміка Ехо-КГ показника маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) у обстежених дівчат, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання ММЛШ, г	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=6)	Дівчата контрольної групи (n=20)
I візит	135,4(120,2;144,7)*	112,5(106,4;120,2)	116,0 (98,0; 120,0)
II візит	165,5(158,0;171,0)	117,2(110,4;121,5)	118,0(106,0;125,5)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p <0,05).			

Серед юнаків та дівчат із САГ, а також серед юнаків із ЛАГ значення ММЛШ під час другого візиту були достовірно вищими ($p < 0,05$) порівняно з першим візитом. Різниця показника ММЛШ серед дівчат із ЛАГ між першим та другим візитами була недостовірна ($p > 0,05$). Результати початкових та кінцевих величин ММЛШ представлені в таблицях 3.23 і 3.24.

Таблиця 3.25 – Динаміка Ехо-КГ показника індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у обстежених юнаків, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання ІММЛШ, г/м ^{2,7}	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=21)	Юнаки контрольної групи (n=10)
I візит	31,1 (27,0; 34,9)*	30,0 (27,9; 36,2)*	26,0 (18,5; 29,0) [#]
II візит	36,2 (32,0; 42,0)	33,0 (27,0; 40,4)	26,2 (20,0; 29,7)
Примітка 1.* – вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами ($p < 0,001$);			
Примітка 2. # – вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами ($p < 0,05$).			

Таблиця 3.26 – Динаміка Ехо-КГ показника індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у обстежених дівчат, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання ІММЛШ, г/м ^{2,7}	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=6)	Дівчата контрольної групи (n=20)
I візит	37,0 (33,8; 42,1)*	30,8 (29,0; 32,6)	27,1 (24,5; 29,5) [#]
II візит	45,0 (42,0; 47,3)	31,5 (30,0; 32,7)	29,0 (27,0; 29,8)
Примітка 1.* – вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами ($p < 0,05$);			
Примітка 2. # – вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами ($p < 0,001$).			

Як свідчать дані таблиці 3.25 і 3.26, відзначалось достовірне збільшення в динаміці показника ІММЛШ серед юнаків та дівчат із САГ та контрольної групи. а також серед юнаків із ЛАГ.

Таблиця 3.27– Динаміка Ехо-КГ показника відносної товщини стінок лівого шлуночка (ВТСЛШ) у обстежених юнаків, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання ВТСЛШ	Юнаки із САГ (n=14)	Юнаки із ЛАГ (n=21)	Юнаки контрольної групи (n=10)
I візит	0,33 (0,32; 0,35)*	0,33 (0,32; 0,36)*	0,28 (0,24; 0,29)
II візит	0,35 (0,34; 0,39)	0,40 (0,36; 0,42)	0,29 (0,25; 0,29)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p < 0,05).			

Таблиця 3.28– Динаміка Ехо-КГ показника відносної товщини стінок лівого шлуночка (ВТСЛШ) у обстежених дівчат, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання ВТСЛШ	Дівчата із САГ (n=6)	Дівчата із ЛАГ (n=6)	Дівчата контрольної групи (n=20)
I візит	0,32 (0,31; 0,34)*	0,30 (0,29; 0,34)	0,29 (0,26; 0,29)
II візит	0,37 (0,36; 0,38)	0,33 (0,29; 0,39)	0,29 (0,27; 0,29)
Примітка 1.*– вірогідність статистичної різниці показників порівняно між I та II візитами (p < 0,05).			

З таблиці 3.27 і 3.28 видно, що показник ВТСЛШ в динаміці мав достовірне збільшення серед юнаків і дівчат із САГ та серед юнаків із ЛАГ, чого не було виявлено серед дівчат із ЛАГ (p > 0,05).

Динаміка Ехо-КГ ознак РЛШ в бальних оцінках у 47 підлітків з первинною АГ мала прогресивний розвиток (табл. 3.29.). Всі ознаки РЛШ були описані раніше в розділі 2.

Таблиця 3.29 – Динаміка Ехо-КГ ознак ремоделювання лівого шлуночка (РЛШ) серця в бальних оцінках у підлітків з первинною АГ, %

Сума балів РЛШ	I візит, кількість підлітків, n (%)	II візит, кількість підлітків, n (%)
1	18 (38%)	6 (13%)
2	6 (13%)	5 (11%)
3	12 (26%)	13 (27%)
4	8 (17%)	16 (34%)
5	3 (6%)	7 (15%)
Примітка. Chi-Square =21,6; df=4; p<0,0001		

Розрахунок за критерієм узгодженості Пірсона (χ^2) виявив значні відмінності розподілу пацієнтів з первинною АГ за бальними оцінками РЛШ на момент встановлення діагнозу і через 6-12 місяців спостереження. Незважаючи на отримані рекомендації щодо модифікації способу життя, кількість підлітків з бальними оцінками ознак РЛШ серця зросла з 48,9% під час першого візиту до 76,6% вже на другому візиті. Отримані дані спостереження свідчать про те, що підлітки порушували призначені рекомендації, а також знаходились під впливом стресових ситуацій, обумовлених навчальним навантаженням в вищому навчальному закладі на першому курсі.

Тому для підтвердження прогресивного розвитку РЛШ у підлітків з первинною АГ в динаміці за даними Ехо-КГ проводили визначення типів РЛШ за класифікацією Ganau A.

Так, якщо під час першого візиту ознаки РЛШ за концентричним типом виявлені лише у 3 юнаків, а саме у 1 з 14 юнаків із САГ і у 2 з 21 юнака із ЛАГ, то через 6-12 місяців вже 23 юнака основної групи мали прогресивний розвиток РЛШ. Більш того у 5 (2 із САГ і 3 із ЛАГ) юнаків було виявлено ГЛШ за концентричним типом, у 8 (3 із САГ і 5 із ЛАГ) юнаків – ГЛШ за ексцентричним типом, 10 (1 із САГ і 9 із ЛАГ) юнаків мали концентричне

ремоделювання, нормальний тип геометрії серця спостерігався у 12 юнаків (6 із САГ і 6 із ЛАГ). Відповідно, серед дівчат під час першого візиту ознаки РЛШ за концентричним типом були виявлені у 4 (8%) із САГ, а через 6-12 місяців вже 9 (19%) дівчат основної групи мали прогресування РЛШ. А саме у 6 дівчат (5 із САГ і 1 із ЛАГ) розвинулась ГЛШ за ексцентричним типом, у 1 дівчини із САГ був виявлений концентричний тип ГЛШ, у 2 дівчат із ЛАГ було виявлено концентричне ремоделювання, інші 3 дівчини із ЛАГ мали нормальний тип геометрії серця. Розподіл типів геометрії ЛШ у юнаків і дівчат з АГ в динаміці (6-12 місяців) представлений на рисунках 3.4 та 3.5.

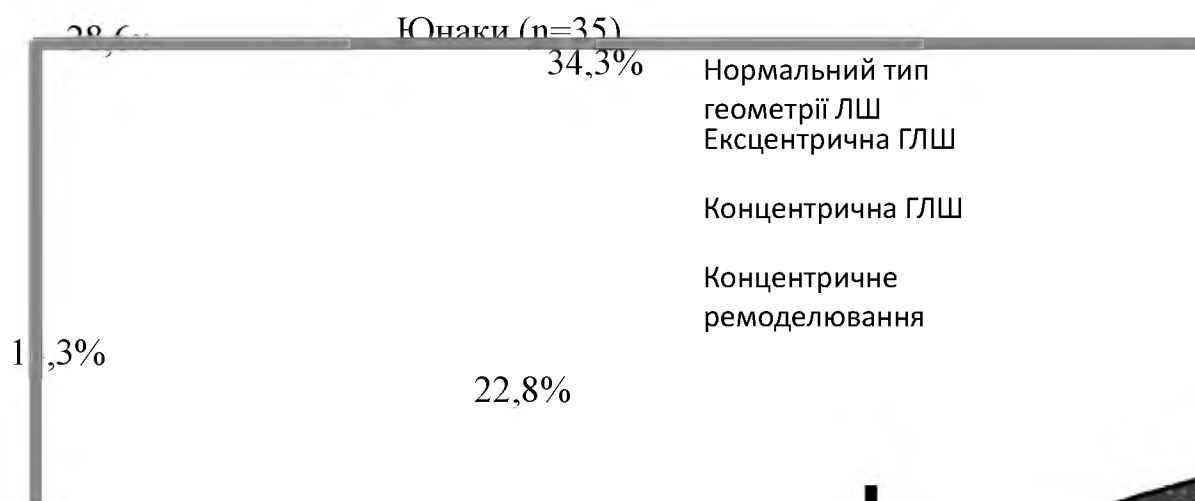


Рисунок 3.4 – Розподіл типів геометрії лівого шлуночка у юнаків з артеріальною гіпертензією в динаміці (6-12 місяців)

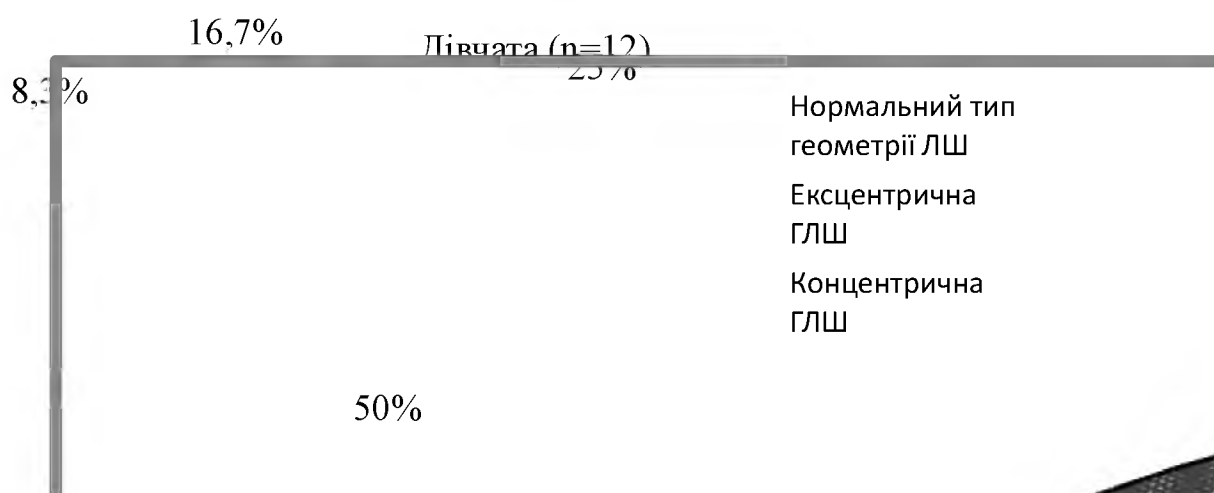


Рисунок 3.5 – Розподіл типів геометрії лівого шлуночка у дівчат з артеріальною гіпертензією в динаміці (6-12 місяців)

Отримані дані на рисунках 3.4 та 3.5 свідчать про прогресування структурно-функціональної перебудови серця у підлітків під впливом АГ через 6-12 місяців.

Таким чином, під час першого візиту ознаки РЛШ за концентричним типом за даними Ехо-КГ були виявлені у 14,9% підлітків з первинною АГ, а через 6-12 місяців спостереження у 42,5% молодих осіб була виявлена вже ГЛШ, а саме ГЛШ за концентричним типом – 12,7% та ГЛШ за ексцентричним типом – 29,8%. Концентричний тип ремоделювання виявлений у 25,5% осіб.

3.4 Електрокардіографічний індекс Соколова-Лайона та його динаміка на тлі немедикаментозного лікування

Найпоширенішим та доступним методом діагностики ГЛШ залишається традиційна ЕКГ. Вплив збільшення товщини стінок і розмірів камер серця на величину електричних потенціалів та швидкості їх проведення при скороченні міокарда є головним в ЕКГ діагностиці ГЛШ серця. Збільшення електричного потенціалу потовщеного міокарда призводить до збільшення вектору деполяризації, тривалості деполяризації гіпертрофованого відділу міокарда, що відбивається на амплітуді і тривалості ЕКГ-зубців.

Певний інтерес, на наш погляд, представляло вивчення діагностичного та прогностичного значення відомого маркеру ГЛШ, а саме вольтажного індексу Соколова-Лайона (S-L). До дослідження було залучено 47 осіб з АГ, з яких 20 підлітків із САГ (14 юнаків і 6 дівчат) та 27 підлітків із ЛАГ (21 юнак і 6 дівчат). Групу порівняння склали 30 підлітків з нормотензією. Всім розраховували індекс S-L. Середнє значення індексу S-L серед підлітків з нормотензією склало $21,0 \text{ мм} \pm 0,9$ (95-а перцентиль склала 30,0 мм). У підлітків з АГ позитивним показником S-L вважали суму зубців $>34,0 \text{ мм}$.

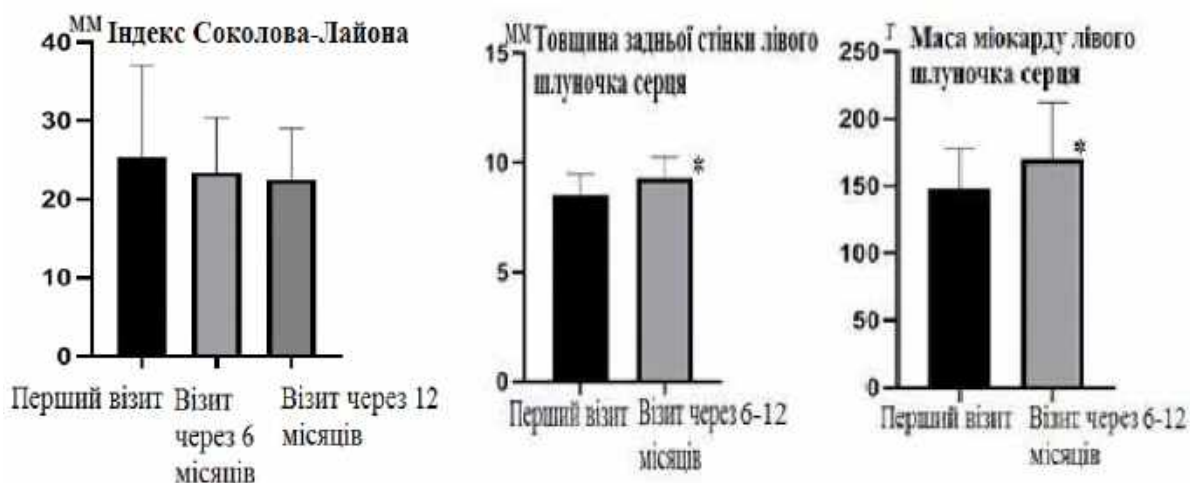
У випадку наявності позитивного індексу S-L це розцінювали як додаткову ознаку РЛШ у підлітків з первинною АГ. Позитивний індекс S-L був виявлений у 19 (40,4%) підлітків, а саме у 7 юнаків із САГ та у 6 із ЛАГ, а також у 6 дівчат із САГ.

На момент встановлення діагнозу АГ статистичний аналіз збігів позитивного індексу S-L і ознак РЛШ в підлітковому віці не виявив їх суттєвого взаємозв'язку ($r=+0,20$; $p>0,05$). Дані проведеної Ехо-КГ повторно через 6-12 місяців показали, що у 14 (29,8%) молодих людей з первинною АГ та позитивним індексом S-L $>34,0$ мм розвинулась ГЛШ згідно з класифікацією Ganau A., а саме у 10 (21,3%) з 35 юнаків і у 4 (8,7%) з 12 дівчат. Розрахунки статистично значущої відповідності виявлення позитивного індексу S-L у віці 16-17 років під час встановлення діагнозу і подальше формування ГЛШ у молодих осіб представлені в таблиці 3.30.

Таблиця 3.30 – Взаємозв'язок індексу Соколова-Лайона (S-L) з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) через 6-12 місяців у підлітків з АГ, n (%).

Групи підлітків	Виявлена ГЛШ через 6-12 місяців	Не виявлена ГЛШ через 6-12 місяців	Всього спостережень
Індекс S-L у віці 17 років (+) >34 мм	14 (29,8%)	5 (10,6%)	19 (40,4%)
Індекс S-L у віці 17 років (-) <34 мм	6 (12,6%)	22 (47%)	28 (59,6%)
Всього спостережень	20 (43%)	27 (57%)	47 (100%)
Примітка. $\chi^2 = 10,6$ з поправкою за Йейтсом; $df=1$; $p=0,001$			

Динаміка індексу Соколова-Лайона, ТЗСЛШ та ММЛШ через 6-12 місяців показана на рисунку 3.6.



Примітка: * – достовірна різниця показників між I і II візитами ($p < 0,05$).

Рисунок 3.6 – Динаміка індексу Соколова-Лайона, товщини задньої стінки лівого шлуночка та маси міокарду лівого шлуночка через 6-12 місяців

Таким чином, індекс Соколова-Лайона продемонстрував прогностичну можливість передбачення розвитку ГЛШ за 6-12 місяців до її формування (табл. 3.30). Але подальше спостереження індексу Соколова-Лайона несподівано характеризувалось зворотною динамікою вольтажу ЕКГ на протилежність поступовому зростанню маси міокарда та інших ознак ГЛШ, що може бути результатом постійного систолічного перевантаження або ознаками дистрофічних змін в міокарді (рис. 3.6).

ВШ розвитку ГЛШ впродовж 6-12 місяців у молодих людей з виявленим в підлітковому віці 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%.

Таким чином, виявлення підвищеної амплітуди зубця R в V_5 або V_6 та поглиблення зубця S в V_1 стандартних грудних відведеннях, знайдених при верифікації АГ у підлітків під час профілактичних оглядів, може бути

додатковим діагностичним і прогностично несприятливим фактором щодо прогресування захворювання.

3.5 Показники самооцінки якості життя за анкетною SF-36

Включеним у дослідження 84 (40 юнакам і 44 дівчатам) підліткам основної та 34 підліткам контрольної груп на початку дослідження і через 6-12 місяців проводилось анкетування з використанням опитувальника SF-36. Особливістю нашого дослідження стало подвійне анкетування підлітків (на початку дослідження у віці 16-17 років і через 6-12 місяців), яке здатне підвищити загальну релевантність опитування.

При аналізі отриманих результатів анкетування за допомогою SF-36 підлітків з АГ та осіб контрольної групи виявилось, що практично всі показники анкети SF-36, незалежно від того, були вони отримані на початку дослідження у віці 16-17 років чи через 6-12 місяців, практично не розрізнялися як у юнаків, так і у дівчат (рис. 3.7 та 3.8).

Слід зазначити, що коефіцієнти парної кореляції бальних оцінок за шкалами між першим і другим анкетуванням були досить високими (у юнаків 0,82 при $p < 0,001$, у дівчат 0,76 при $p < 0,01$), що свідчило про значний ступінь відповідності оцінок одна одній.

Кореляційний аналіз бальних показників за 8-ма шкалами анкети SF-36 також показав високий ступінь паралелізму варіювання показників ЯЖ, які склалися у певну системну організацію.

При цьому виявлено односпрямованість кореляційних взаємовідносин у юнаків і у дівчат, незалежно від факту наявності або відсутності АГ. Однотипність відповідей виявлена також в групах підлітків з АГ незалежно від статі.

Юнаки (n=40)

Перше анкетування

Друге анкетування

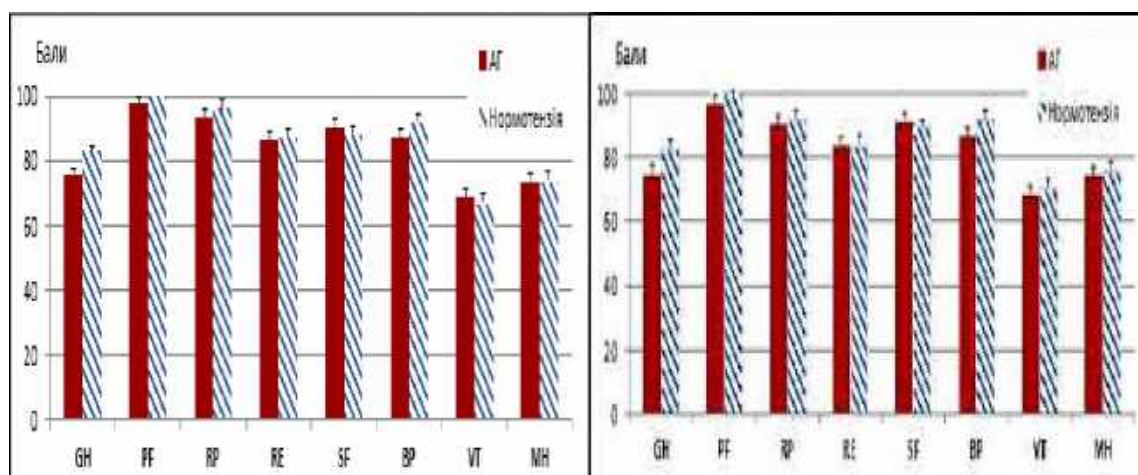


Рисунок 3.7 – Показники самооцінок ЯЖ в балах за анкетною SF-36 серед юнаків

Дівчата (n=44)

Перше анкетування

Друге анкетування

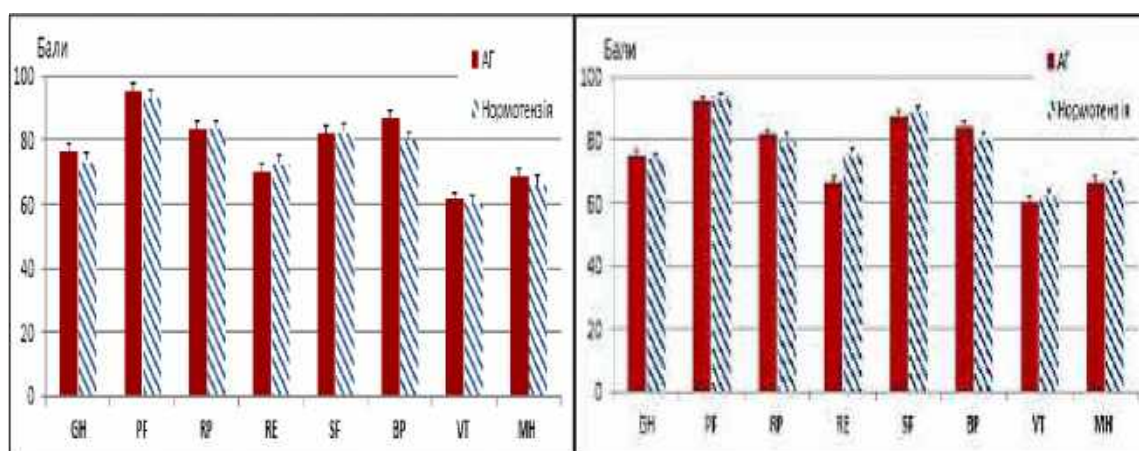


Рисунок 3.8 – Показники самооцінок ЯЖ в балах за анкетною SF-36 серед дівчат

Самооцінки стану здоров'я за всіма показниками у дівчат відповідала таким же у юнаків, як в основній, так і в контрольній групі (таб. 3.31).

Таблиця 3.31 – Показники якості життя у підлітків з АГ в порівнянні з підлітками контрольної групи, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показники анкети SF-36	Підлітки з АГ (n=84)		Підлітки контрольної групи (n=34)	
	I візит	II візит	I візит	II візит
Загальний стан здоров'я (GH)	77 (60;87)	77 (67;90)	82 (77;87)	75 (67;87)
Фізичне функціонування (PF)	97 (95;100)	100 (95;100)	94 (90;100)	100 (90;100)
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)	100 (75;100)	100 (95;100)	76 (50;100)	100 (75;100)
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)	100 (67;100)	100 (67;100)	75 (67;100)	100 (34;100)
Соціальне функціонування (SF)	100 (87;100)	100 (87;100)	93 (87;100)	100 (75;100)
Інтенсивність болю (BP)	92 (74;100)	100 (80;100)	84 (74;100)	84 (72;100)
Життєва активність (VT)	70 (55;80)	65 (55;75)	64 (55;75)	65 (50;70)
Психічне здоров'я (MH)	74 (64;84)	72 (64;80)	69 (56;84)	68 (60;76)
Загальні бали	685 (544;725)	678 (614;714)	628 (555;725)	602 (549;655)

Дані таблиці 3.31 свідчать, що в результаті проведеного опитування підлітків в обох групах за анкетною SF-36 в динаміці за всіма шкалами здоров'я та загальними балами анкети достовірних відмінностей не було виявлено.

Таким чином, самооцінки ЯЖ в динаміці на початку дослідження та через 6-12 місяців спостереження не змінились. Окрім того, підлітки продемонстрували високий рівень відповідальності при складанні анкет. Отримані дані дозволили об'єднати і усереднити показники двох анкет і використовувати їх в подальшому статистичному моделюванні.

Основні положення і результати даного розділу опубліковані в наступних роботах: [182–197].

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЕНІВ СІМЕЙСТВА NFATC У ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПІДЛІТКІВ

4.1 Рівні експресії генів сімейства NFATC1 і NFATC4 при артеріальній гіпертензії

До молекулярно-генетичних досліджень було залучено 74 підлітки (43 юнаки і 31 дівчина) у віці 16-17 років із вперше виявленою АГ, які увійшли до основної групи і 30 підлітків (10 юнаків та 20 дівчини) з нормотензією, які склали контрольну групу.

Ген NFATC1 (18q23) розташований на довгому плечі 18 хромосоми (аутосоми), а NFATC4 (14q11.2) – на короткому плечі 14 хромосоми (аутосоми), тобто гендерні впливи на їх експресію теоретично можна вважати неважливим [198]. Дійсно, отримані в подальшому значення досліджуваних показників серед юнаків та дівчат суттєво не відрізнялись (в усіх порівняннях $p > 0,05$), тому прийнято рішення об'єднати вибірки без урахування статі підлітків.

При дослідженні відносного рівня експресії генів у крові виявлена висока експресія гену NFATC4 у підлітків з АГ ($17,2 \pm 6,2$) і дещо менша експресія NFATC1 ($3,06 \pm 0,40$). Тобто рівень експресії даних генів в крові перевищував референтні значення відповідно в 17 і 3 рази, які дорівнювали умовній одиниці (у нашому дослідженні експресія генів «домашнього господарства» GAPDH).

Наступним кроком було виявлення і оцінка тісноти зв'язку між рівнем експресії та особливостями АГ. При проведенні кореляційного аналізу серед підлітків з АГ з використанням непараметричного критерію Спірмена (r) був встановлений зворотний кореляційний взаємозв'язок рівня експресії гену NFATC1 із цифрами офісного САТ ($r = -0,30$; $p < 0,02$), ЕКГ-індексом Соколова-Лайона ($r = -0,65$; $p < 0,0003$) та показником ВСР часового спектру

SDNN-index ($r=-0,38$; $p<0,01$). Пряма кореляція рівня експресії гену NFATC1 була виявлена із значенням середньої ЧСС за холтерівським монітуванням ($r=+0,30$; $p<0,03$).

Щодо NFATC4 була встановлена пряма залежність рівня експресії гену із значенням середньої ЧСС за холтерівським монітуванням ($r=+0,30$; $p<0,04$) і показником ВСП часового спектру rMSSD ($r=+0,35$; $p<0,01$). А також був отриманий зворотний кореляційний взаємозв'язок високого рівня експресії гену NFATC1 ($r=-0,40$; $p<0,01$) із заниженими самооцінками ЯЖ, що можна розглядати як чинник формування особливих фенотипічних проявів АГ у підлітковому віці.

4.2 Взаємозв'язок однонуклеотидних поліморфізмів генів NFATC1 і NFATC4 з артеріальною гіпертензією

Всім обстеженим підліткам визначали розподіл частот генотипів щодо приналежності до одного з варіантів генних поліморфізмів NFATC1 (rs7240256 CC, TT, CT; rs11665469 CC, TT, CT; rs754505 AA, GG, AG) і NFATC4 (rs2229309 CC, GG, CG) та встановлювали асоціації зазначених поліморфізмів з підвищеним АТ, формуванням РЛШ та показниками ЯЖ за анкетною SF-36.

Розподіл генотипів поліморфізму генів сімейства NFATC серед осіб основної та контрольної груп перевіряли на відповідність рівновазі за законом Харді-Вайнберга. В подальшому для опису отриманих результатів використовували базові генетичні моделі успадкування: загальну, адитивну або мультиплікативну.

Першим кроком дослідження був пошук асоціацій поліморфізму генів NFATC1 і NFATC4 з фактом підвищеного АТ за частотою розподілу в обстежених групах.

Отриманий розподіл частот генотипів rs11665469 гену NFATC1 серед основної та контрольної груп (табл. 4.1) не виявив достовірної відмінності частот ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1 – Розподіл частот генотипів rs11665469 гену NFATC1 серед обстежених підлітків

Генотипи	Підлітки з АГ	Підлітки контрольної групи	χ^2	p	OR	
	n=74	n=30			значення	95% CI
Генотип С/С	0,649	0,633	0,77	0,38	1,07	0,44 – 2,58
Генотип С/Т	0,216	0,100			2,48	0,67 – 9,25
Генотип Т/Т	0,135	0,267			0,43	0,15 – 1,23

В свою чергу аналіз SNP rs7240256 гену NFATC1 в обох досліджуваних групах дозволив обрати мультиплікативну модель успадкування фенотипічної ознаки підвищеного АТ у підлітків та розрахувати розподіл частот алелей (табл. 4.2). Необхідно зазначити, що відмінності між основною та контрольною групами були достовірними ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2 – Розподіл частот алелей rs7240256 гену NFATC1 серед обстежених підлітків

Алелі	Підлітки з АГ	Підлітки контрольної групи	χ^2	p	OR	
	n=74	n=30			значення	95% CI
Алель С	0,365	0,217	4,29	0,04	2,08	1,03 – 4,18
Алель Т	0,635	0,783			0,48	0,24 – 0,97

Як свідчать дані з таблиці 4.2, носії алелі С rs7240256 гену NFATC1 серед підлітків з АГ в 1,68 рази частіше мають підвищений рівень АТ, а саме систолічного, у порівнянні з особами контрольної групи (OR=2,08, 95% CI 1,03-4,18).

Не було виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) серед розподілу генотипів rs754505 NFATC1 (табл. 4.3) щодо підвищеного АТ між основною і контрольною групами.

Таблиця 4.3 – Розподіл частот генотипів rs754505 гену NFATC1 серед обстежених підлітків

Генотипи	Підлітки з АГ	Підлітки контрольної групи	χ^2	р	OR	
	n=74	n=30			значення	95% CI
Генотип А/А	0,311	0,200	2,07	0,35	1,80	0,65 – 5,01
Генотип А/Г	0,176	0,133			1,39	0,41 – 4,65
Генотип Г/Г	0,514	0,667			0,53	0,22 – 1,28

Відповідно до розподілу частот генотипів rs2229309 NFATC4 (табл. 4.4) серед осіб контрольної групи була обрана загальна модель успадкування, але відмінності між основною і контрольною групами були недостовірні ($p > 0,05$).

Таким чином, в результаті дослідження асоціацій поліморфізмів генів сімейства NFATC з фенотипом підвищеного АТ достовірні розбіжності частот ($p < 0,05$) між основною і контрольною групами були виявлені лише для rs7240256 гену NFATC1, що в подальшому може бути використано у прогнозі розвитку АГ у підлітків.

Таблиця 4.4 – Розподіл частот генотипів rs 2229309 гену NFATC4 серед обстежених підлітків

Генотипи	Підлітки з АГ	Підлітки контрольної групи	χ^2	р	OR	
	n=74	n=30			значення	95% CI
Генотип С/С	0,449	0,300	2,09	0,35	1,90	0,77 – 4,67
Генотип С/G	0,346	0,467			0,61	0,26 – 1,42
Генотип G/G	0,205	0,233			0,85	0,31 – 2,33

Наступним кроком молекулярно-генетичних досліджень було виявлення взаємозв'язку поліморфізму NFATC1 і NFATC4 з іншою фенотипічною ознакою – розвитком РЛШ у підлітків з АГ. Використовували бальні оцінки ознак РЛШ, які описані раніше в розділі 2.

Як показали результати генотипування і статистичний аналіз, асоціація однонуклеотидного SNP з РЛШ була виявлена для rs2229309 гену NFATC4 і не підтверджена для інших SNP (rs7240256, rs11665469, rs754505) гену NFATC1. Проведений аналіз розподілу генотипів rs2229309 гену NFATC4 серед осіб обох досліджуваних груп дозволив обрати мультиплікативну модель успадкування фенотипічної ознаки РЛШ у підлітків при первинній АГ та розрахувати частоту зустрічальності алелей (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Частота розподілу алелей rs2229309 NFATC4 серед обстежених підлітків

Алелі	Підгрупа «АГ та РЛШ	Підгрупа «АГ без РЛШ»	χ^2	р	OR	
	n=32	n=42			значення	95% CI
Алель С	0,531	0,702	4,56	0,03	0,48	0,24 – 0,95
Алель G	0,469	0,298			2,08	1,06 – 4,10

Як видно з даних, наведених в таблиці 4.5, встановлено переважання зустрічаємості алелі G rs2229309 гену NFATC4 серед групи підлітків з первинною АГ, яка супроводжується розвитком РЛШ.

За даними таблиці 4.6 була виявлена тенденція до перевищення частоти зустрічальності генотипа CG rs2229309 гену NFATC4, який майже в 2 рази частіше зустрічався у підлітків з первинною АГ, схильних до формування РЛШ, але результати розрахунку ВІІІ були недостатніми для ґрунтовного статистичного висновку.

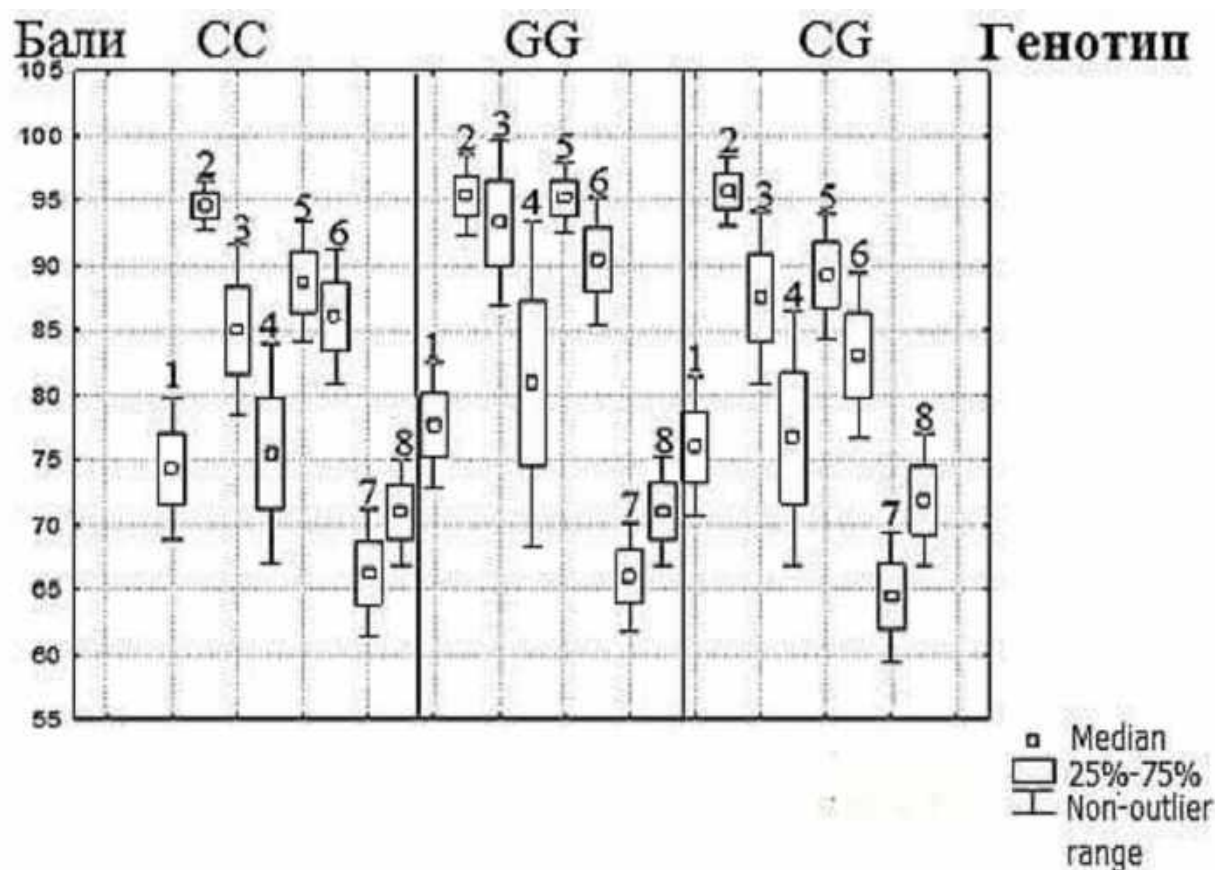
Таблиця 4.6 – Розподіл частот (%) поліморфних варіантів генотипів NFATC1 та NFATC4 у обстежених підлітків

Ген	SNP	Генотип	Частота, %		p
			Підгрупа «АГ та РЛШ» (n=32)	Підгрупа «АГ без РЛШ» (n=42)	
NFATC1	rs7240256	CC	12	6,5	> 0,1
		TT	48	35,5	> 0,1
		CT	40	58	> 0,1
	rs11665469	CC	72	58	> 0,1
		TT	12	16	> 0,1
		CT	16	26	> 0,1
	rs754505	AA	24	35,5	> 0,1
		GG	48	51,5	> 0,1
		AG	28	13	> 0,1
NFATC4	rs2229309	CC	33,2	42	> 0,1
		GG	20,8	32,2	> 0,05
		CG	46	25,8	> 0,05

Таким чином, нами встановлено, що підлітки з АГ- носії алелі C rs7240256 гену NFATC1 знаходяться у стані ризику розвитку підвищеного

АГ, а саме систолічного. Водночас визначено переважання частоти алелі G rs2229309 гену NFATC4 та її клінічна асоціація з формуванням РЛШ у підлітків 16-17 років. Показники генотипування rs2229309 гену NFATC4 можуть бути використані для прогнозу ризику формування РЛШ у підлітків з АГ.

Зіставлення результатів досліджень експресії і варіабельності генів NFATC1 і NFATC4 дали змогу дослідити можливий взаємозв'язок вказаних генів з результатами самооцінок ЯЖ у підлітків з первинною АГ. Якщо розподіл генотипів rs2229309 гену NFATC4 у підлітків з АГ був у співвідношенні CC 43%, GG 23%, CG 34%, то у підлітків контрольної групи – CC 26%, GG 21%, CG 53%. Достовірних відмінностей результатів бальних оцінок ЯЖ в залежності від названих генотипів серед підлітків з АГ і підлітків контрольної групи не було виявлено ($p > 0,05$).

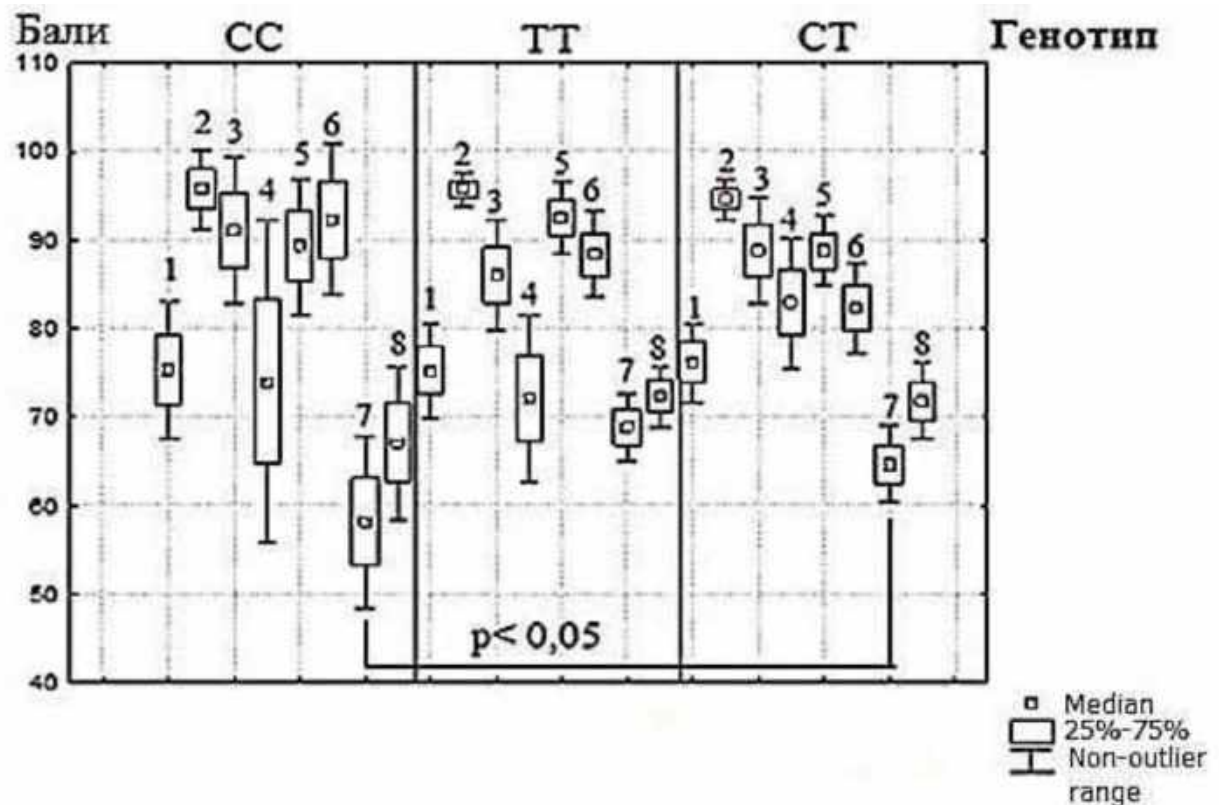


Примітка. Шкали анкети SF-36: 1-GH; 2-PF; 3-RP; 4-RE; 5-SF; 6-BP; 7-VT; 8-MH.

Рисунок 4.2 – Оцінки ЯЖ в балах SF-36 у підлітків з АГ в співвідношенні з генотипами rs2229309 гену NFATC4

Розподіл бальних оцінок показників ЯЖ в залежності від генотипів rs2229309 гену NFATC4 представлений на рисунку 4.2, свідчить про відсутність достовірних відмінностей.

Співвідношення генотипів rs7240256 гену NFATC1 у підлітків з АГ становило: СС 11%, ТТ 40%, СТ 49%; у підлітків контрольної групи – СС 10%, ТТ 58%, СТ 32%. Отримані співвідношення оцінок ЯЖ у підлітків з АГ показали (рис. 4.3), що у гетерозиготних носіїв СТ показник життєвої активності (VT) був вище в порівнянні з гомозиготними носіями СС (58,0 (53,0;65,0) балів проти 65,0 (60,0;69,5) балів, $p < 0,05$).

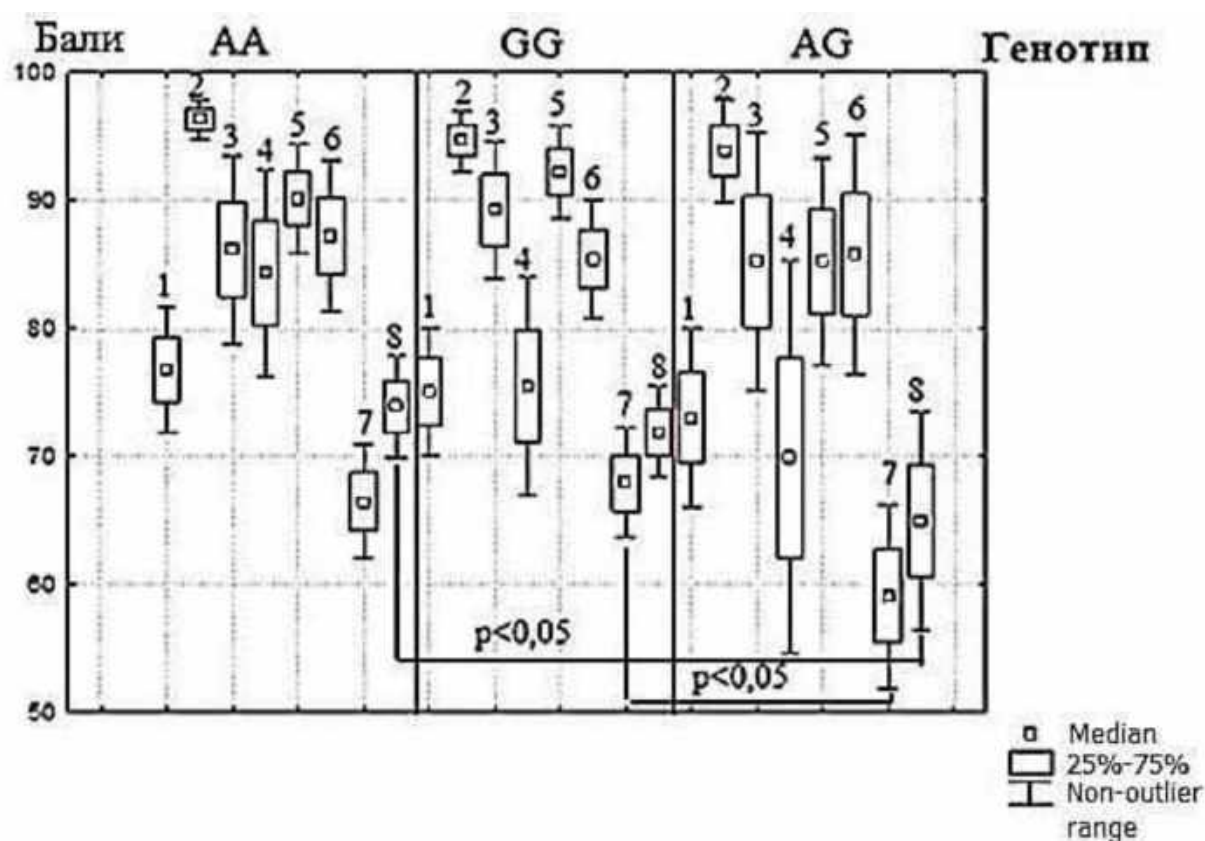


Примітка. Шкали анкети SF-36: 1-GH; 2-PF; 3-RP; 4-RE; 5-SF; 6-BP; 7-VT; 8-MH, p – достовірність відмінностей.

Рисунок 4.3 – Оцінки ЯЖ в балах SF-36 у підлітків з АГ в співвідношенні з генотипами rs7240256 гену NFATC1

Генотипи rs754505 гену NFATC1 у підлітків з АГ було виявлено в співвідношенні AA 29%, GG 51%, AG 20%, а у підлітків контрольної групи – AA 32%, GG 58%, AG 10%.

Як свідчать дані рисунка 4.4, у підлітків з АГ, носіїв rs754505 гену NFATC1, гомозиготних за генотипами GG і AA, показники життєвої активності (VT) і психічного здоров'я (MH) були достовірно вище ($p < 0,05$) в порівнянні з носіями гетерозиготного стану AG.

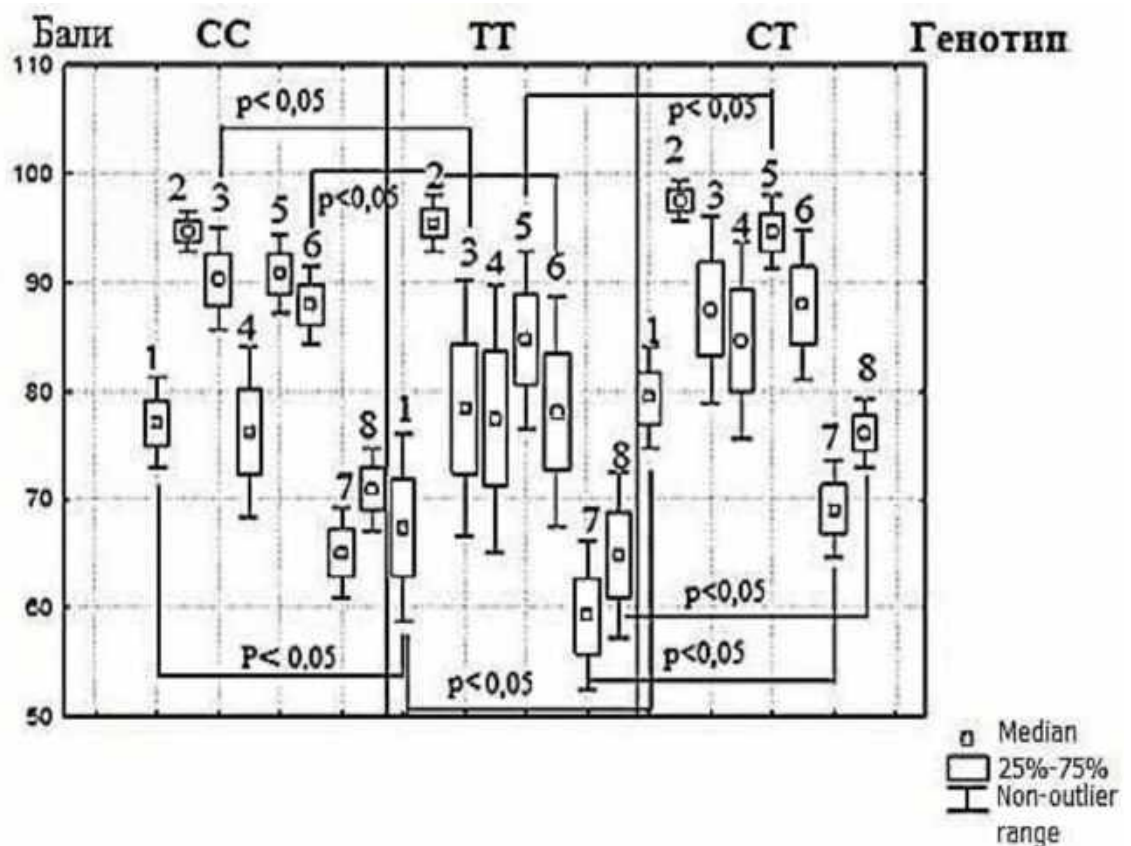


Примітка. Шкали анкети SF-36: 1-GH; 2-PF; 3-RP; 4-RE; 5-SF; 6-BP; 7-VT; 8-MH, p – достовірність відмінностей.

Рисунок 4.4 – Оцінки ЯЖ в балах SF-36 у підлітків з АГ в співвідношенні з генотипами rs754505 гену NFATC1

Нарешті, дослідження генотипів rs11665469 гену NFATC1 (в групі підлітків з АГ частота CC становила 62%, TT 23%, CT 15% і в контрольній групі – CC 65%, TT 12%, CT 23%) виявило суттєвий взаємозв'язок генотипу

ТТ з низькими бальними оцінками ЯЖ за шкалами SF-36 у підлітків з АГ. Найбільш низькі показники отримані за 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 (рис. 4.5) від підлітків з АГ носіїв генотипів СС і СТ rs11665469 гену NFATC1. Таким чином, на тлі генотипу ТТ у підлітків з первинною АГ формувались значні негативні самооцінки ЯЖ у порівнянні із носіями інших генотипів.

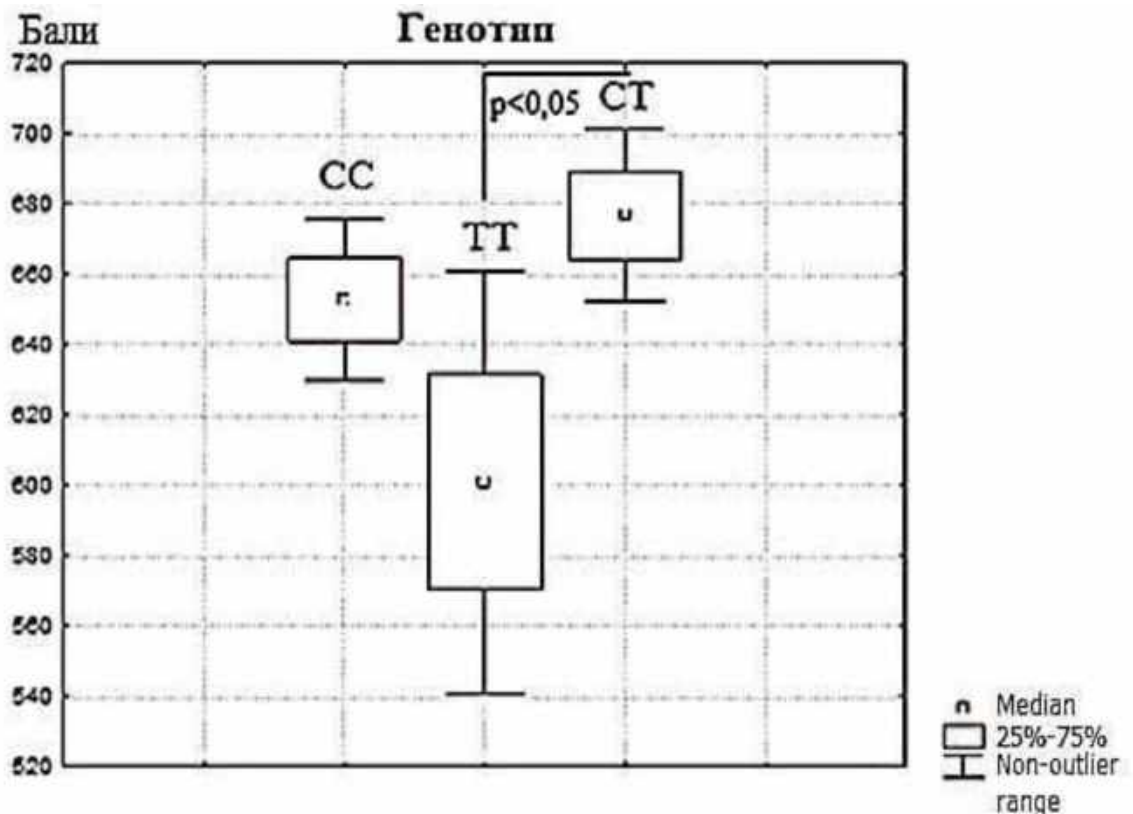


Примітка. Шкали анкети SF-36: 1-GH; 2-PF; 3-RP; 4-RE; 5-SF; 6-BP; 7-VT; 8-MH, p – достовірність відмінностей.

Рисунок 4.5 – Оцінки ЯЖ в балах SF-36 у підлітків з АГ в співвідношенні з генотипами rs11665469 гену NFATC1

Системність низьких самооцінок ЯЖ пацієнтами з АГ, носіїв генотипу ТТ rs11665469 гену NFATC1, сформувала загальний «дефіцит» ЯЖ в даній

субпопуляції, який виразився найнижчим сумарним показником ЯЖ в балах 601 (477; 711) з 800 максимально можливих балів анкети SF-36 в порівнянні з іншими вивченими генотипами СС 652 (590; 724) та СТ 677 (626; 735). Показники загальної ЯЖ за анкетною SF-36 у балах в залежності від розподілу генотипів rs11665469 гену NFATC1 у пацієнтів з первиною АГ представлені на рисунку 4.6.



Примітка: p – статистична достовірність відмінності.

Рисунок 4.6 – Сумарні бальні оцінки ЯЖ у підлітків з АГ в співвідношенні з генотипами rs11665469 гену NFATC1

Таким чином доведено, що поліморфізм та експресія генів сімейства NFATC має взаємозв'язок з фенотипічними проявами АГ підліткового віку, формуючи комплекс порушень стану здоров'я, погіршує самопочуття, що в кінцевому підсумку може призводити до порушення психічної і соціальної адаптації, які поглиблюють порушення гемодинаміки при АГ. Вперше

отримана асоціація генотипу TT rs11665469 NFATC1 з низькою самооцінкою ЯЖ його носіїв пацієнтів молодого віку з АГ. Знайдені закономірності надалі можуть бути використані в оцінці перебігу захворювання та його несприятливого прогнозу.

Основні положення і результати даного розділу опубліковані в наступних роботах: [199–210].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПІДЛІТКІВ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Достатньо частий і прогресивний розвиток РЛШ у підлітків 16-17 років з підвищеним АТ, які перебувають в умовах психологічного перенавантаження, пов'язаного з початком навчання у вищій медичній школі, створює передумови для індивідуального прогнозування перебігу щойно виявленої первинної АГ.

Методологія розробки прогнозування перебігу первинної АГ ґрунтується на результатах проспективного дослідження, коли на підставі аналізу віддаленого розвитку РЛШ можна виявити предиктори несприятливого перебігу АГ в підлітковому віці.

На першому етапі дослідження, намагаючись виділити фактори, які сприяють структурно-функціональній перебудові міокарда у підлітків під впливом АГ, ми провели кореляційно-регресійний аналіз між клінічними ознаками, які можуть потенційно бути предикторами, та віддаленими за часом дійсними подіями при розвитку захворювання.

Аналіз кореляцій провели з показниками антропометрії: зростом, вагою, ІМТ; усіма показниками ЯЖ за анкетною SF-36 у балах; показниками офісного САТ і ДАТ; показниками добового моніторингу: середнім рівнем САТ і ДАТ за добу (мм рт. ст.), рівнем САТ і ДАТ вдень та вночі (мм рт. ст.), добовим індексом для САТ і ДАТ та ПАТ (мм рт. ст.); частотою пульсу: середньою ЧСС за хвилину, ЧСС вдень та вночі за хвилину; максимальною та мінімальною ЧСС за хвилину та циркадним індексом пульсу; показниками варіабельності серцевого ритму; ознаками РЛШ: ТМШП, ТЗСЛШ, ММЛШ, ІММЛШ, ВТСЛШ та амплітудним ЕКГ-індексом Соколова-Лайона.

Таким чином, було проаналізовано багато показників щодо їх асоціацій з параметрами кінцевої «твердої» точки дослідження, якою був розвиток РЛШ.

5.1 Визначення прогностичних факторів ризику розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків

Проведений кореляційний аналіз показав наявність зв'язку помірної сили розвитку у майбутньому РЛШ у підлітків із вперше виявленою АГ з такими ознаками: ТЗСЛШ (мм), ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) та середнім ПАТ (мм рт. ст.) за методом добового моніторингу, одержаними під час встановлення діагнозу (табл.5.3).

Таблиця 5.3 – Значення коефіцієнтів кореляції за Спірменом між досліджуваними показниками

Показники, одиниці виміру	Коефіцієнт кореляції	р-значення
РЛШ – ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	+0,43	0,01
РЛШ – ТЗСЛШ, мм	+0,53	0,0001
РЛШ – ПАТ, мм рт.ст.	+0,54	0,0001

Ознаки, які були пов'язані тісними кореляційними зв'язками, виключали з подальшого аналізу як ті, що ускладнювали розподіл чинників за ступенем їх впливу на віддалену подію.

Оцінка цінності прогностичної моделі за показником ІМТ показала такі результати: АUC становила 0,73 [95% ДІ 0,57-0,90], $p=0,01$. Якість бінарного класифікатора для прогнозування за шкалою значень АUC оцінена як добра. Точка відсічення значення ІМТ становила $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ з чутливістю 88,2% та специфічністю 57,1% (рис. 5.4).

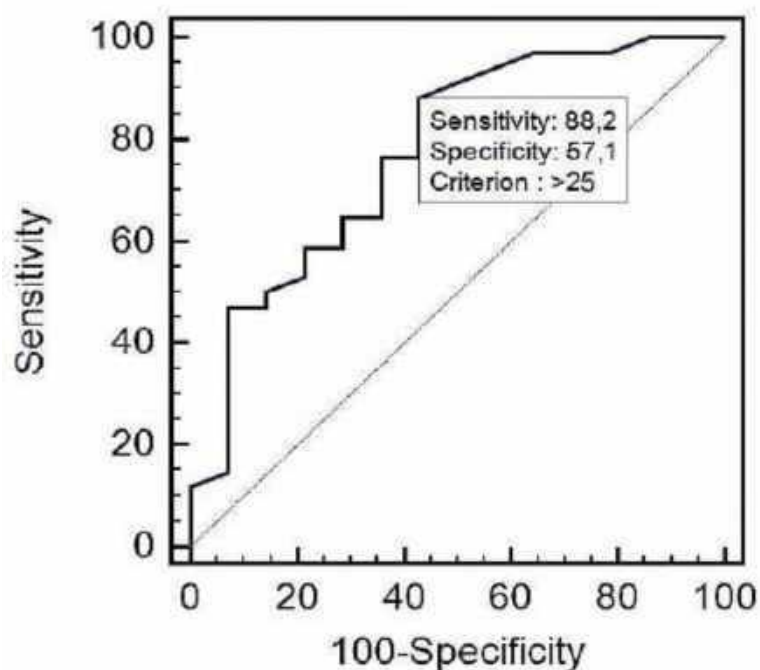


Рисунок 5.4 ROC-крива ІМТ для прогнозу розвитку РЛШ через 6-12 місяців у підлітків з первинною АГ

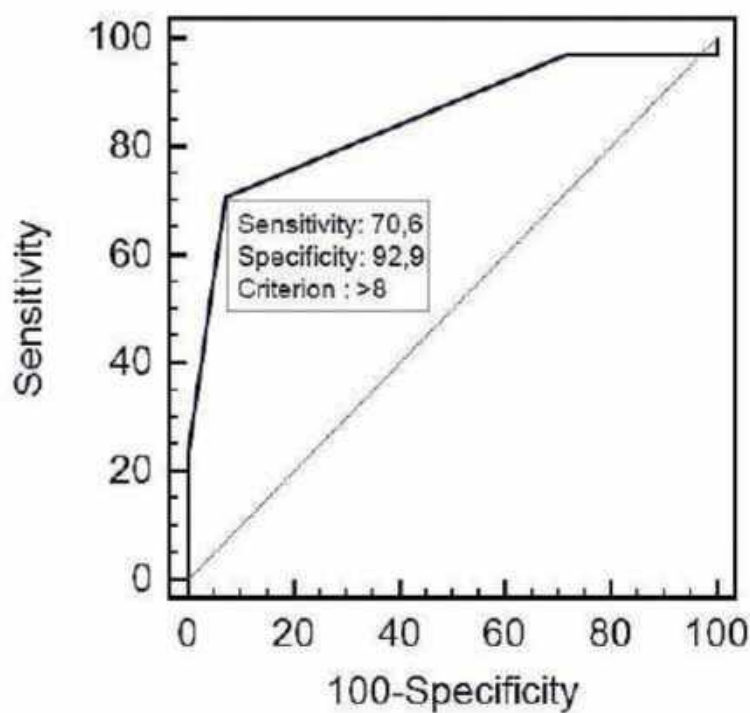


Рисунок 5.5 – ROC-крива ТЗСЛШ для прогнозу розвитку РЛШ через 6-12 місяців у підлітків з первинною АГ

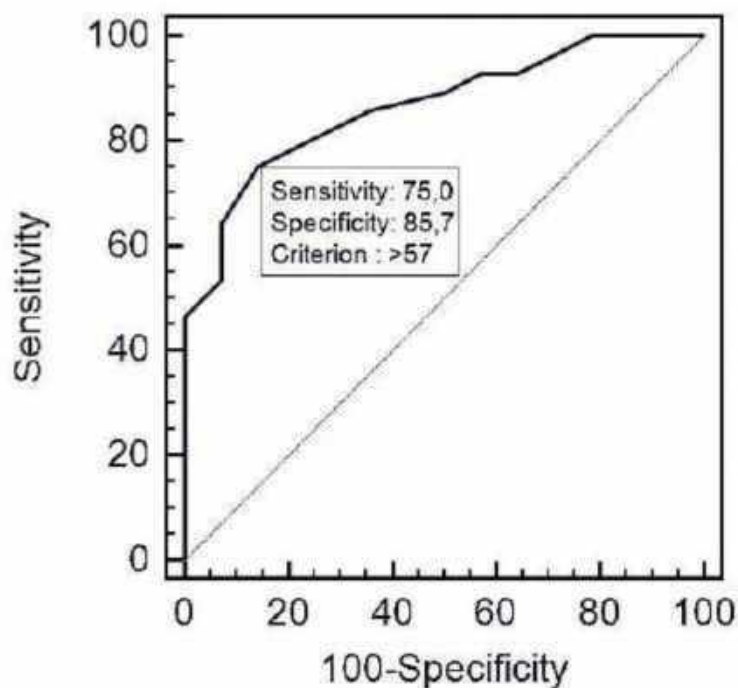


Рисунок 5.6 – ROC-крива середнього ПАТ за добовим моніторингом для прогнозу розвитку РЛШ через 6-12 місяців у підлітків з первинною АГ

При побудові ROC-кривої для ТЗСЛШ AUC становила 0,85 [95% ДІ 0,71-0,96], $p=0,0001$. Якість бінарного класифікатора для прогнозування за шкалою значень AUC оцінена як висока. Точка відсічення значення ТЗСЛШ для прогнозу РЛШ через 6-12 місяців спостереження становила 8,0 мм з чутливістю 70,6% та специфічністю 92,9% (рис. 5.5).

Для середнього ПАТ (мм рт. ст.) за добовим моніторингом AUC становила 0,86 [95% ДІ 0,75-0,97], $p=0,0001$. Якість бінарного класифікатора для прогнозування за шкалою значень AUC оцінена як висока. Точка відсічення значення ПАТ склала 57 мм рт. ст. з чутливістю 75% та специфічністю 85,7% (рис. 5.6).

Після проведеного ROC-аналізу знову визначали силу кореляційних зв'язків між обраними предикторами. Слабкі зв'язки були виявлені між ІМТ та добовим ПАТ ($r=+0,28$), між ІМТ та ТЗСЛШ ($r=+0,29$), між добовим ПАТ та ТЗСЛШ ($r=+0,45$).

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

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

де: $z = -3,13 + 0,03 \cdot x_1 + 0,18 \cdot x_2 + 0,02 \cdot x_3$ (рівняння логістичної регресії з коефіцієнтом детермінації 49%);

x_1 – індекс маси тіла (кг/м²) з коефіцієнтом 0,03;

x_2 – товщина задньої стінки лівого шлуночка (мм) на момент встановлення діагнозу АГ з коефіцієнтом 0,18;

x_3 – середньодобовий пульсовий АТ (мм рт. ст.) за методом добового моніторингу АТ з коефіцієнтом 0,02.

Перевірка валідності рівняння регресії здійснювалась за допомогою критерію Фішера, який склав 11,5 ($p=0,001$), що дозволяє прийняти альтернативну гіпотезу про значущі зв'язки.

Наводимо приклади застосування вищенаведених формул у прогнозі розвитку РЛШ у підлітків з первинною АГ.

Приклад №1. Дівчина К-еш 16 років, з первинною АГ, на початку обстеження мала ІМТ 17,4 кг/м², ТЗСЛШ 7,0 мм та середньодобовий ПАТ 47 мм рт. ст. На підставі розрахунку індивідуальних значень пацієнта отримані такі результати:

$$z = -3,13 + 0,03 \cdot 17,4 + 0,18 \cdot 7,0 + 0,02 \cdot 47 = -0,41;$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{(0,41)}) = 0,4.$$

За даними розрахунку виявлена слабка вірогідність розвитку РЛШ впродовж наступних 6-12 місяців спостереження ($P=0,4$), що підтвердилось при повторному обстеженні цієї дівчини, у якої Ехо-КГ показники ЛШ відповідали віковим референтним значенням.

Приклад №2. Юнак Б-ов 17 років, з первинною АГ, на початку обстеження мав ІМТ 24 кг/м², ТЗСЛШ 7,0 мм та середньодобовий ПАТ 61 мм

рт. ст. На підставі розрахунку індивідуальних значень пацієнта отримані такі результати:

$$z = -3,13 + 0,03 * 24 + 0,18 * 7,0 + 0,02 * 61 = 0,07;$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{(-0,07)}) = 0,5.$$

Ймовірність розвитку РЛШ в майбутньому достатньо висока ($P=0,5$). Проведене повторне обстеження через 6 місяців підтвердило розвиток РЛШ за концентричним типом, що говорить про ефективність використання розробленого прогностичного рівняння.

Таким чином, використання прогностичного рівняння дозволяє інтегрально оцінити сукупність названих ознак в умовах їх індивідуальної мінливості. Треба додати, що отримана прогностична модель розвитку РЛШ не вимагає надзвичайно дорогого обладнання та багато часу при розрахунках, тому може бути легко використана при обстеженні пацієнтів з АГ. Якщо на підставі прогнозування передбачається несприятливий перебіг захворювання, то необхідно поєднувати немедикаментозні методи лікування з медикаментозними.

Основні положення і результати даного розділу опубліковані в наступних роботах: [211–217].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія (АГ) сьогодні є медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а і в цілому світі. За даними Коваленко В.М., Бабінець Л.С. це одне з найпоширеніших хронічних захворювань, яке слід розглядати як провідний фактор розвитку кардіоваскулярних подій, що суттєво впливають на тривалість життя населення.

За останні десятиріччя спостерігалось стале зростання АГ, яке призвело до того, що від АГ страждає приблизно 25-30% дорослого населення світу.

Незважаючи на сучасні досягнення в галузі медицини сьогодні і досі залишаються невирішеними питання етіології, патогенезу та лікування первинної АГ, але велика кількість вже відомих механізмів патогенезу АГ дає підстави вважати цю патологію поліетіологічною.

Витоки АГ знаходяться в дитячому та підлітковому віці, коли формуються нейрогенні і гуморальні механізми регуляції серцево-судинної системи, але АГ не завжди діагностується своєчасно, бо має асимптомний перебіг. Своєчасне виявлення первинної АГ та вивчення її особливостей з метою запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень в дорослому віці є актуальною проблемою педіатрії, яка вивчається як вітчизняними авторами Марушко Ю.В., Овчаренко Л.С. так і зарубіжними – Flynn J. T., Mancia G.

За даними Богмат Л.Ф. та співавт. поширеність АГ серед дітей шкільного віку варіює від 2,4 до 14%, причому серед підлітків може досягати 18 %, а за результатами Gonçalves V. S. S., Flynn J. T. – від 3,5% до 22%. За результатами досліджень Марушко Ю.В., Овчаренко Л.С. зі співавт. поширеність АГ ще вища у підлітків, які мають недостатній рівень фізичної активності [24, 25, 26]. Результати дослідження Коренева М. М. зі співавт. показали, що у 33-42% підлітків після встановлення факту підвищення АТ протягом наступних 3-7 років він залишається підвищеним і має прогресуючий характер з розвитком первинної АГ, а у 17-26% така

гіпертензія трансформується в ГХ. Характерно, що вже в підлітковому віці під впливом АГ розвиваються ураження органів-мішеней, а саме ГЛШ, яка виявляється у 38-41% підлітків з АГ [135, 159]. Тому своєчасна діагностика первинної АГ ще на ранніх етапах її розвитку дозволить запобігти ураженню органів-мішеней під впливом тиску. Тому необхідним є пошук прогностичних чинників, які дозволили б якомога раніше виявити ризик розвитку РЛШ при АГ і відповідно до величини цього ризику визначати подальшу терапію.

За результатами сучасних генетичних досліджень спадковість відіграє важливу роль в розвитку багатьох кардіоваскулярних захворювань [158]. У зв'язку з цим велике значення надають пошуку генетичних предикторів розвитку ураження серця. Перспективним напрямком у підлітків з первинною АГ може бути вивчення експресії та поліморфізму генів сімейства NFATC [163, 164, 165], а саме встановлення їх можливого взаємозв'язку з фенотипічними ознаками підліткової АГ: підвищеним АТ, ознаками РЛШ та формуванням певного незадоволення пацієнтами своєю ЯЖ на тлі захворювання. Комплексний підхід до вирішення проблем АГ може привести до поліпшення показників стану здоров'я населення.

Отже, необхідність пошуку нових підходів до скринінгу первинної АГ у підлітків та виявлення прогностичних чинників розвитку РЛШ з метою своєчасної оптимізації лікування АГ набуває важливого значення в сучасному світі, що обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

Метою роботи було удосконалення діагностики та прогнозування первинної артеріальної гіпертензії з розвитком ремоделювання лівого шлуночка у підлітків на підставі вивчення офісного та добового артеріального тиску, електрофізіологічного, структурно-функціонального стану міокарда, молекулярно-генетичного дослідження та самооцінки якості життя.

Для досягнення поставленої мети намічено виконання таких завдань:

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.

Дослідження класифіковано як проспективне впродовж 6-12 місяців, з елементами простої контрольованої рандомізації з використанням груп порівняння. За результатами офісних вимірювань АТ під час профілактичних оглядів підлітків 16-17 років, які почали навчатись на першому курсі медичного університету 124 особи склали групу з ймовірним діагнозом АГ. У якості контрольної групи дослідження були залучені 40 підлітків з нормотензією співставних за віком. В подальшому поглиблене клінічне обстеження підлітків проводилось у денному стаціонарі соматичного профілю дитячого поліклінічного відділення КУ «6-ої міської клінічної лікарні» м. Запоріжжя.

Критерії включення в дослідження були наявність добровільної письмової згоди підлітків та їх батьків на участь у дослідженні, 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.

До критеріїв виключення відносились: діагноз ГХ та симптоматичної 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 системні запальні захворювання; набуті та вроджені вади серця; вагітність.

Всі пацієнти, включені до дослідження підлягали комплексному обстеженню згідно з Національними рекомендаціями і клінічною настановою надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.), яке включало такі лабораторні методи: загальноклінічні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), біохімічні (визначення креатиніну та сечовини в сироватці крові, вмісту загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), глюкози крові). Інструментальними методами дослідження були: офісне вимірювання АТ; добове моніторування АТ впродовж 24 годин – для верифікації діагнозу первинної АГ, визначення добового профілю АТ, вивчення середньодобових показників АТ; електрокардіографія з визначенням традиційних показників електричної збудливості і провідності та показника – індексу Соколова-Лайона; добове моніторування ЕКГ з дослідженням варіабельності серцевого ритму; ехокардіографія з дослідженням морфо-функціонального стану міокарда ЛШ та визначення типу його ремоделювання, полімеразно-ланцюгова реакція дослідження експресії та поліморфізмів генів сімейства NFATC для визначення ролі генів у розвитку РЛШ; вивчення стану здоров'я ЯЖ з використанням опитувальника SF-36, а також статистичний аналіз з розрахунками параметричних та непараметричних критеріїв, ROC та логістично - регресійний аналізи. Статистична обробка отриманих даних проводилась із використанням програмного пакету Statistica v.6.0. («StatSoft», № AXXR712D833214FAN5).

Під час щорічних профілактичних оглядів підліткам 16-17 років медичного університету було проведено офісне вимірювання АТ для виявлення серед них осіб з підвищеними цифрами АТ за ознакою «перевищення 120/80 мм рт. ст.». Серед 426 обстежених факт підвищення АТ був встановлений у 124 (29,1%) осіб. Дослідження встановило достатню ефективність скринінгу виявлення АГ у підлітків. В подальшому діагноз первинної АГ збігався зі встановленим фактом підвищення АТ на першому кроці скринінгу в 67,7% випадків, що свідчить про важливість цієї нескладної діагностичної процедури. На момент включення до дослідження жоден з підлітків не приймав раніше антигіпертензивної терапії та не був обізнаний про наявність АГ. Інші 32,3% підлітків після комплексного дослідження були визнані практично здоровими і склали контрольну групу. Після проведеного ДМАТ та поглибленого клінічного обстеження була виключена вторинна гіпертензія і у 84 підлітків (19,7%) АГ визначена як первинна. Отримані дані співвідносяться з результатами, описаними вітчизняними авторами Майданником В. Г., Богмат Л. Ф., Марушко Ю. В. та зарубіжними – Flynn J. T. et al. Варто відзначити, що близькі результати були одержані і в інші роки (2008-2018) при дослідженні субпопуляції підлітків, які починали навчатися на першому курсі Запорізького державного медичного університету [181].

За даними ДМАТ з 84 (100%) підлітків основної групи САГ встановлена – у 20 (23,8%) осіб, ЛАГ – у 64 (76,2%). Добовий профіль АТ типу «dipper» виявлений у 30% підлітків із САГ та із 65,6% із ЛАГ, типу «non-dipper» однаково серед підлітків із САГ та ЛАГ– 50%, типу «over-dipper» – у 5% із САГ, типу «night-peaker» –у 15% із САГ і 6,3% із ЛАГ.

Серед юнаків групи із САГ–30,5 (30,0;47,0) та із ЛАГ–31,0 (30,0;47,0) значення мінімальної ЧСС незважаючи на відсутність достовірної вірогідності були суттєво меншими, ніж у юнаків групи порівняння–45,0 (40,0; 50,0). В деяких спостереженнях значення мінімальної ЧСС досягали критичних–30 ударів за хвилину в нічний час. Виявлені особливості коливань

ЧСС у юнаків з АГ свідчать про особливості кардіоваскулярної системи регуляції стану пейсмейкеру ритму серця, які відрізняються від таких у нормотензивних підлітків і можуть бути використані при формуванні прогностичних алгоритмів виявлення АГ. Отримані достовірні відмінності мінімальної ЧСС між дівчатами із ЛАГ – 43,0 (30,0; 50,0) та дівчатами контрольної групи – 42,0 (46,0; 55,0), які тим не менше не досягали критичних значень брадикардії, як у юнаків. Демонструють достовірну відмінність показники Ці серед юнаків із САГ та контрольною групою, а також ЧСС вночі серед юнаків основної і контрольної груп. В результаті спектрального аналізу ВСР виявлена достовірна різниця показника LF/HF серед юнаків із САГ та із ЛАГ ($p < 0,05$), показника LF серед дівчат із САГ та ЛАГ ($p < 0,001$), показника HF серед дівчат із САГ та ЛАГ ($p < 0,001$) та дівчат із ЛАГ відносно контрольної групи ($p < 0,05$). Відмічені особливості вегетативного статусу пацієнтів з АГ можуть мати несприятливе прогностичне значення.

Аналіз результатів ехокардіографічного обстеження показав прогресивний розвиток РЛШ у підлітків з первинною АГ впродовж 6-12 місяців на тлі немедикаментозного лікування. Під час першого візиту ознаки РЛШ за концентричним типом виявлені у 14,9% підлітків, а через 6-12 місяців спостереження у 42,5% молодих осіб була виявлена вже ГЛШ. За даними різних авторів, у 34-38% дітей і підлітків з АГ діагностується ГЛШ за допомогою ехокардіографії (Ехо-КГ) [110]. Отримані нами результати виявлення ГЛШ у підлітків співпадають з даними Foster B. J., Khoury P. R., Kimball T. R et al. [111].

У своїй роботі ми поставили за мету дослідити можливість використання електрокардіографічного індексу Соколова-Лайона не тільки для діагностики, але і для прогнозу розвитку ГЛШ протягом 6-12 місяців. Наша гіпотеза спиралася на опубліковані дані авторами Яковенко Є.І., Tereshchenko L.G., McNitt S., Han L. et al. дані про те, що ЕКГ ознаки ГЛШ нерідко передують структурно-функціональним змінам міокарда, які

виявляються Ехо-КГ, хоча існує думка Терегулов Ю.Э., Ramaswamy P., Patel E., що по специфічності і чутливості електрокардіографічні ознаки їм поступаються. У нашому дослідженні на момент встановлення діагнозу АГ статистичний аналіз збігів позитивного індексу Соколова-Лайона $>34,0$ мм і ознак РЛШ в підлітковому віці не виявив їх суттєвого взаємозв'язку ($p > 0,05$). За даними проведеної повторно через 6-12 місяців Ехо-КГ у 14 (29,8%) молодих людей з первинною АГ та позитивним індексом S-L $>34,0$ мм розвинулась ГЛШ, а саме у 10 (21,3%) з 35 юнаків і у 4 (8,7%) з 12 дівчат. Відношення шансів розвитку ГЛШ впродовж 6-12 місяців у молодих людей з виявленим в підлітковому віці 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%. Отримані нами результати збігаються з даними дослідження Antikainen R. L., Woroniecki R. P. et al., що ЕКГ ознаки ГЛШ нерідко передують структурно-функціональним змінам міокарда, які пізніше виявляються методом Ехо-КГ.

Самооцінка ЯЖ пацієнтами з АГ можуть виявити перші ознаки порушення самопочуття, які важко діагностуються на ранніх стадіях свого розвитку у молодих пацієнтів з АГ. Вивчаючи показники ЯЖ, ми мали на меті встановити найчутливіші ознаки психосоціальної дезадаптації, властиві пацієнтам з АГ. Особливістю нашого дослідження стало подвійне анкетування підлітків (на початку дослідження у віці 16-17 років і через 6-12 місяців) з використанням опитувальника SF-36, яке здатне підвищити загальну релевантність опитування. Слід зазначити, що коефіцієнти парної кореляції бальних оцінок за шкалами між першим і другим анкетуванням були досить високими (у юнаків 0,82 при $p = 0,001$, у дівчат 0,76 при $p = 0,01$), що свідчило про значний ступінь відповідності оцінок одна одній. Виявлена односпрямованість кореляційних взаємовідносин у юнаків і у дівчат, незалежно від факту наявності або відсутності АГ. Однотипність відповідей виявлена також в групах підлітків з АГ незалежно від статі.

Згідно з результатами молекулярно-генетичних досліджень експресії та поліморфізму генів NFATC1 і NFATC4 встановленні взаємозв'язки між підвищеними цифрами АТ, розвитком РЛШ, формуванням певного незадоволення пацієнтами своєю ЯЖ на тлі хронічного захворювання, що може ускладнювати перебіг хвороби. При дослідженні відносного рівня експресії генів в крові виявлена висока експресія гену NFATC4 у підлітків з АГ ($17,20 \pm 6,20$), і дещо менша експресія NFATC1 ($3,06 \pm 0,40$) у порівнянні з експресією контрольного гену.

Наступним кроком було виявлення і оцінка тісноти зв'язку між рівнем експресії та особливостями АГ. При проведенні кореляційного аналізу серед підлітків з АГ встановлена наявність статистично значущого зворотного зв'язку рівня експресії гену NFATC1 із цифрами офісного САТ ($r = -0,30$; $p < 0,02$), ЕКГ-індексом Соколова-Лайона ($r = -0,65$; $p < 0,0003$) та показником ВСР часового спектру SDNN-index ($r = -0,38$; $p < 0,01$). Пряма кореляція рівня експресії гену NFATC1 виявлена з середньою ЧСС за холтерівським моніторингом ($r = +0,30$; $p < 0,03$). Щодо NFATC4 була встановлена пряма залежність рівня експресії гену із середньою ЧСС за добовим ЕКГ моніторингом ($r = +0,30$; $p < 0,04$) і показника ВСР часового спектру rMSSD ($r = +0,35$; $p < 0,01$). А також був отриманий зворотний кореляційний взаємозв'язок високого рівня експресії гену NFATC1 ($r = -0,40$; $p < 0,01$) із заниженими самооцінками ЯЖ, що можна розглядати як чинник формування особливих фенотипічних проявів АГ у підлітковому віці. За результатами вивчення асоціацій поліморфізмів генів NFATC1 і NFATC4 з фактом підвищеного АТ в групі підлітків з первинною АГ у порівнянні з контрольною групою нами встановлено, що носії алелі С rs7240256 гену NFATC1 серед підлітків з АГ в 1,68 рази частіше мають підвищений рівень АТ, а саме систолічного, у порівнянні з особами контрольної групи ($OR = 2,08$ [95% CI 1,03-4,18]; $p < 0,05$). Отримані нами дані можуть бути використані додатково в прогнозуванні перебігу АГ у підлітків.

Як показали результати генотипування та статистичний аналіз, була встановлена асоціація однонуклеотидного поліморфізму rs2229309 гену NFATC4 з розвитком РЛШ і не підтверджена для інших SNP (rs7240256, rs11665469, rs754505) гену NFATC1. Наші дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів. Так, Sakuma K., Bushdid P. B. et al. в результатах своїх досліджень показали, що NFATC4 відіграє важливу роль в розвитку ГЛШ. Виявлена тенденція до перевищення частоти зустрічальності генотипу CG rs2229309 гену NFATC4, який в 2 рази частіше зустрічався у підлітків з первинною АГ, схильних до формування РЛШ, але результат розрахунку ВШ був не достатнім для ґрунтового статистичного висновку. Проведення генотипування rs2229309 гену NFATC4 може бути використано для визначення ризику розвитку РЛШ у підлітків з первинною АГ.

До теперішнього часу не проводилось досліджень самооцінки ЯЖ у пацієнтів з АГ в асоціації з генетичною варіабельністю генів, здатних при експресії брати участь в патогенезі АГ. Подальший аналіз експресії і варіабельності генів NFATC1 і NFATC4 дозволив встановити можливість генетичного впливу на результати оцінки ЯЖ. Лише дослідження генотипів rs11665469 гену NFATC1 виявило суттєвий взаємозв'язок генотипу ТТ з низькими бальними оцінками ЯЖ за шкалами SF-36 у підлітків з АГ, що статистично відрізнялися від підлітків з АГ носіїв генотипів СС і СТ. Системність низької самооцінки ЯЖ пацієнтами з АГ, носіїв генотипу ТТ rs11665469 гену NFATC1, сформувала загальний «дефіцит» ЯЖ в даній субпопуляції, який виразився найнижчим сумарним показником ЯЖ в балах 601 (477; 711) з 800 максимально можливих балів анкети SF-36 в порівнянні з іншими вивченими генотипами СС 652 (590; 724) та СТ 677 (626; 735).

Отже, вперше отримані дані які свідчать про вплив експресії та поліморфізмів генів сімейства NFATC на стан здоров'я пацієнтів молодого віку з АГ. Знайдені закономірності надалі можуть бути використані в оцінці тяжкості перебігу хвороби.

Розвиток РЛШ у підлітків 16-17 років з підвищеним АТ створює передумови для визначення несприятливих предикторів цього стану та розробки методу індивідуального прогнозування перебігу первинної АГ. Після проведеного кореляційного аналізу встановлена наявність статистично значущого прямої зв'язки розвитку РЛШ у підлітків з АГ впродовж 6-12 місяців з ТЗСЛШ ($r=+0,53;p=0,0001$), ІМТ ($r=+0,43;p=0,01$) та ПАТ ($r=+0,54;p=0,0001$). Після проведеного ROC-аналізу рівняння вірогідності очікування в майбутньому розвитку РЛШ у підлітків з первинною АГ розраховувалась за формулою: $P=1/(1+\exp^{(-z)})$. Нами складено рівняння логістичної регресії з коефіцієнтом детермінації 49%, яке має такий вигляд: $z = -3,13 + 0,03 \cdot x_1 + 0,18 \cdot x_2 + 0,02 \cdot x_3$, де z – лінійна комбінація предикторів розвитку РЛШ; $-3,13$ – вільний член рівняння; 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. Проведена перевірка ефективності отриманого прогностичного рівняння за результатами використання інформації про пацієнтів з АГ.

Таким чином, при отриманні несприятливого прогнозу розвитку РЛШ серця у підлітка з первинною АГ необхідно на тлі немедикаментозного лікування призначати медикаментозне.

На підставі проведених досліджень були сформульовані нижченаведені висновки та розроблені практичні рекомендації.

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 стає 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 АТ 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 TT 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник. К., 2015. 354 с.
2. Бабінець Л. С. Відпрацювання алгоритму призначення стартової медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії за європейським клінічним протоколом (Фінляндія) у викладанні сімейної медицини на додипломному рівні. *Семейная медицина*. 2018. № 4. С. 56–58.
3. Основні епідеміологічні закономірності хвороб системи кровообігу і гіпертонічної хвороби в Україні / О. М. Голяченко, А. Г. Шульгай, А. О. Голяченко та ін. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2010. № 4. С. 9–15.
4. Лашкул З. В. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки. *Сучасні мед. технології*. 2014. № 2. С. 134-140.
5. Теренда Н. О. Основні тенденції загальної та первинної захворюваності на гіпертонічну хворобу в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2015. № 4 (66). С. 39–43.
6. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: аналітично-статистичний посібник. К., 2010. 144 с.
7. Захворюваність, поширеність та інвалідність унаслідок гіпертонічної хвороби: підходи до аналізу й прогнозування / І. В. Дроздова, А. А. Бабець, Л. Г. Степанова та ін. *Укр. кардіол. журн.* 2017. № 1. С. 85–93.
8. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 із змінами і доповненнями від 15 січня 2014 року № 34 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. «Артеріальна гіпертензія». URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html.

9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension
The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34 (28). P. 2159–2219.

10. 2013 ASH/ ISH Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension (ASH) and the International Society of Hypertension (ISH) / M. Weber, E. Schiffrin, W. White et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32 (1). P. 3–15. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000065.

11. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter et al. *JAMA.* 2014. Vol. 311 (5). P. 507–520. DOI : 10.1001/jama.2013.284427.

12. Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань в Україні: сучасний погляд на проблему / Д. Д. Дячук, Г. З. Мороз, І. М. Гідзинська, Т. С. Ласиця. *Укр. кардіол. журн.* 2018. № 1. С. 91–101.

13. Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в частині профілактики серцево-судинних захворювань». URL : http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_564_PSSZ/2016_564_YKPMMD_PSSZ.pdf.

14. Марушко Ю. В. Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков: диагностика и терапия. *Medical Nature.* 2017. № 2 (22). С. 31–33.

15. Майданник В. Г., Москаленко В. Ф., Коренев М. М. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків. К., 2006. 389 с.

16. Матюха Л.Ф., Орловська Н.В., Бухановська Т.М. Профілактика розвитку артеріальної гіпертензії у підлітків з наявними факторами ризику в умовах сільської амбулаторії. *Семейная медицина.* 2016. № 4 (66). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2016_4_13.

17. Артериальна гіпертензія подросткового віку: поширеність, механізми формування, підходи до лікування / Н. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, Е. М. Носова і др. *Укр. кардіол. журн.* 2010. Додаток 1. С. 57–64.

18. Flynn J. T., Kaelber C. M., Baker-Smith D. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017. Vol. 140 (3). P. 1904–2017. DOI : 10.1542/peds.2017-1904.

19. Марушко Ю. В. Нові рекомендації щодо діагностики і лікування артеріальної гіпертензії у дітей: переваги і перспективи. *Дитячий лікар.* 2018. № 3-4 (60-61). С. 5–17.

20. Prevalence of hypertension among adolescents: systematic review and meta-analysis / V. S. S. Gonçalves, I. T. F. Galvão, K. R. C. de Andrade et al. *Rev. Saude Publica.* 2016. Vol. 50. P. 1–11. DOI : 10.1590/S1518-8787.2016050006236.

21. Распространенность избыточной массы тела и повышенного артериального давления среди школьников разных регионов Украины / В. Г. Майданник, Н. В. Хайтович, Г. А. Павлишин и др. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2013. № 1. С. 33–39.

22. Коренев М. М., Богмат Л. Ф., Носова О. М. Артеріальна гіпертензія та ожиріння в підлітків. *Укр. журн. дитячої ендокринології.* 2014. № 2. С. 79–80.

23. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 2) / Ю.Г. Антипкін, О.П. Волосовець, В.Г. Майданник, Ю.В. Марушко та ін. *Здоров'я дитини.* 2018. № 13 (2). С. 142-152. DOI: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129546.

24. Динаміка показників нейровегетативної регуляції в дітей із рекурентними захворюваннями респіраторного тракту і зниженим функціональним резервом міокарда після реабілітаційної програми / Д. Н.

Шелудько, Л. С. Овчаренко. *Здоровье ребенка*. 2018. № 7 (13). С. 59-66. DOI: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148918.

25. Проблема діагностики і корекції зниженої толерантності до фізичного навантаження у дітей шкільного віку / Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак. *Современная педиатрия*. 2014. №7(63). С. 34-40. DOI: 10.15574/SP.2014.63.34.

26. Влияние психоэмоционального перенапряжения у детей младшего школьного возраста на частоту рекуррентных заболеваний респираторного тракта и функциональное состояние миокарда / Л.С. Овчаренко, Д.Н. Шелудько, А.А. Вертегел. *Здоров'я дитини*. 2017. № 12 (7). С. 760-767. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.7.2017.116180>.

27. Артеріальна гіпертензія у підлітків: фактори прогнозу перебігу / М. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, О. М. Носова та ін. *Артериальная гипертензия*. 2011. № 1 (15). URL : <http://www.mif-ua.com/archive/article/15930>.

28. Матюха Л. Ф., Орловська Н. В., Маяцька О. В. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: фактори ризику, аспекти діагностики та основи профілактики. *Семейная медицина*. 2015. № 6 (62). С. 131–135.

29. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Укр. кардіол. журн*. 2016. Додаток 3. С. 5–14.

30. Коваленко М. В., Сіренко Ю. М., Дорогой А. П. Хвороби системи кровообігу у структурі смертності населення України: міфи і реальність. *Матеріали XIV Нац. конгресу кардіологів України*. К., 2013. С. 22–29.

31. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась, О. О. Смирнова, І. П. Кваша, А. П. Дорогой. *Артериальная гипертензия*. 2010. № 6 (14). С. 51–67.

32. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах: посібник / ред. А. П. Дорогой, Т. С. Манойленко, І. Л. Ревенько, Г. М. Дорохіна. К.: Гордон, 2017. 190 с.

33. Епідеміологічна ситуація щодо артеріальної гіпертензії у сільській популяції України / І. М. Горбась, І. П. Смирнова, І. П. Вакалюк та ін. *Ліки України*. 2013. № 7. С. 88–91.

34. Рішко М. В., Лінчевська С. О., Чендей Т. В. Синдромна діагностика серцево-судинних захворювань. Ужгород, 2010. 239 с.

35. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go et al.; Writing Group Members; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Subcommittee. *Circulation*. 2016. Vol. 133 (4). P. 447–454.

36. Артеріальна гіпертензія у дітей / М. Є. Фесенко, Л. С. Зюзіна, В. К. Козакевич та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 1, т. 2 (127). С. 34–37.

37. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25, issue 7. P. 1219–1224.

38. Left ventricular geometry in children and adolescents with primary hypertension / P. A. Richey, T. G. DiSessa, G. W. Somes et al. *Am. J. Hypertens.* 2010. Vol. 23 (1). P. 24–29. DOI : 10.1038/ajh.2009.164.

39. Samuels J. The increasing burden of pediatric hypertension. *Hypertension*. 2012. Vol. 60. P. 276–277.

40. Lewis M. N., Shatat I. F., Phillips S. M. Screening for Hypertension in Children and Adolescents: Methodology and Current Practice Recommendations. *Front. Pediatr.* 2017. Vol. 5. Article 51. P. 7–11. DOI: 10.3389/fped.2017.00051.

41. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J. K. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34 (10). P. 1887–1920.

42. Газиева Х. Ш., Мирзаева Б. М., Усманова У. Ш. Изучение особенностей течения артериальной гипертензии у подростков и лиц молодого возраста. *Молодой ученый*. 2017. № 6. С. 144-148. URL: <https://moluch.ru/archive/140/39487/>.

43. Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Hypertension: A Mini Review/ R. P. Woroniecki, A. Kahnauth, L. E. Panesar, K. Supe-Markovina. *Front. Pediatr.* 2017. Vol. 5. P. 1–7.

44. Хайтович Н. В., Очеретько В. В., Мисюра Л. И. Особенности качества жизни у подростков, больных артериальной гипертензией, по данным SF-36. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2012. Т. 2 (3). С. 37–41.

45. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension / P. Surendran, F. Drenos, R. Young et al. *Nat. Genet.* 2016. Vol. 48 (10). P. 1151–1161. DOI : 10.1038/ng.3654.

46. Пахомя Н. С., Урясьев О. М., Шаханов А. В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. *Земский Врач.* 2014. № 3-4 (24). С. 21–24.

47. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. P. 1933–1711. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

48. Calcineurin/NFAT signalling inhibits myeloid haematopoiesis / J. Fric, C. X. F. Lim, E. G. L. Koh, B. Hofmann, et al. *EMBO Mol Med.* 2012. Vol. 4. P. 269–282. DOI: 10.1002/emmm.201100207.

49. Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений / А. С. Козлова, Т. Л. Лебедь, Ю. В. Малиновская, С. Б. Мельнов. *Экологич. вестник.* 2014. № 2 (28). С. 42–49.

50. Уровень экспрессии генов сигнального пути кальцинейрина в миокарде: связь с ишемическим ремоделированием сердца у человека / О. Г. Половкова, О. А. Макеева, А. А. Лежнев и др. *Молекулярная биология.* 2013. Т. 47, № 3. С. 433–440.

51. Сіренко. Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. Донецьк : Видавець Заславський О.Ю., 2011. 304 с.

52. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective / S. S. Mahmooda, D. Levy, R. Vasan, T. Ю Wang. *Lancet*. 2014. Vol. 383 (9921). P. 999–1008. DOI :10.1016/S0140-6736(13)61752-3.

53. Family aggregation of cardiovascular disease mortality: a register-based prospective study of pooled Nordic twin cohorts / K. Silventoinen, J. Hjelmborg, S. Moller et al. *Int. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 46 (4). P. 1223–1229. DOI : 10.1093/ije/dyx012.

54. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk / G. B. Ehret, P. B. Munroe, K. M. Rice et al. *Nature*. 2011. Vol. 478. P. 103–109.

55. Redina O. E., Markel A. L. Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018. Vol. 20 (8). P. 66. DOI : 10.1007/s11906-018-0870-2.

56. Environmental and Genetic Contribution to Hypertension Prevalence: Data from an Epidemiological Survey on Sardinian Genetic Isolates / G. Biino, G. Parati, M. P. Concas et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (3). P. e59612. DOI : 10.1371/journal.pone.0059612.

57. Birth weight, postnatal weight gain, and childhood adiposity in relation to lipid profile and blood pressure during early adolescence / A. V. Hulst, T. A. Barnett, G. Paradis et al. *J. Am. Heart Ass.* 2017. Vol. 6. DOI : 10.1161/JAHA.117.006302.

58. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment / L. Landsberg, L. J. Aronne, L. J. Beilin et al. *J. Clin. Hypertens.* 2013. Vol 15, N 1. DOI : 10.1111/jch.12049.

59. Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Г. А. Павлишин та ін. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013. № 1. С. 33–39.

60. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract.* Vol. 2014. Article ID 943162. 21 p. DOI : 10.1155/2014/943162.
61. Graf C., Ferrari N. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Visc. Med.* 2016. Vol. 32. P. 357–362. DOI : 10.1159/000449268.
62. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study / S. J. Guild, F. D. McBryde, S. C. Malpas, C. J. Barrett. *Hypertension.* 2012. Vol. 59. P. 614–620.
63. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л.М. Єна та ін. *Новости медицины и фармации.* 2012. № 422. С. 24–31.
64. Глазырина Т. М. Роль стресса и постстрессовых расстройств в развитии артериальной гипертензии. *Молодой ученый.* 2016. № 26. С. 204–207.
65. Садыкова Д. И. Качество жизни подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. 96 с.
66. Милославський Д. К. Еволюція взглядов на механізми регуляції артеріального тиску і патогенетичні фактори виникнення гіпертонічної хвороби. *Укр. терапевт. журн.* 2015. № 4. С. 78–88.
67. Коваленко В. М., Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д. Роль емоційного стресу у виникненні артеріальної гіпертензії: факти і невирішені питання. *Наука і практика.* 2014. № 1 (2). С. 116–128.
68. Лукьянова Е. М. Оценка качества жизни в педиатрии. *Качественная клинич. практика.* 2002. № 4. С. 34–42.
69. Specific instruments to assess quality of life in children and adolescents with asthma / C. Roncada, R. Mattiello, P. M. Pitrez, E. E. Sarria. *J. Pediatr.* 2013. Vol. 89 (3). P. 217–225. DOI : 10.1016/j.jpeds.2012.11.010.
70. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию КЖ в медицине. СПб., 2002. 315 с.

71. Wallander J. L., Koot H. M. Quality of life in children: A critical examination of concepts, approaches, issues, and future directions. *Clin. Psychol. Rev.* 2016. Vol. 45. P. 131–143. DOI : 10.1016/j.cpr.2015.11.007.

72. King C. R., Hinds P. S. Quality of life: From nursing and patient perspectives: theory, research, practice. 3rd ed. N.Y. : Jones and Bartlett, 2012. 569 p. DOI : 10.1016/j.jpeds.2012.11.010.

73. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a metaanalysis on 20 years of research / N. Silva, C. Carona, C. Crespo, M. C. Canavarro. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcom. Res.* 2015. Vol. 15 (3). P. 499–519.

74. Якість життя хворих на гіпертонічну хворобу залежно від місця проживання / Л. В. Черешнюк, Д. А. Лисенко, О. В. Кузик та ін. *Новини медицини та фармації.* 2013. № 9 (460). С. 14.

75. Радченко Г. Д., Марцовенко І. М., Сіренко Ю. М. Оцінка якості життя пацієнтів з артеріальною гіпертензією на амбулаторно-поліклінічному етапі (результати 6-місячного спостереження). *Артеріальна гіпертензія.* 2012. № 2 (22). С. 59–72.

76. Хайтович М. В., Очеретько В. В., Місюра Л. І. Особливості якості життя у підлітків, хворих на артеріальну гіпертензію, за даними SF-36. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2012. Т. 2, № 3. С. 37–41.

77. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies / D. J. Trevisol, L. B. Moreira, A. Kerkhoff et al. *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29 (2). P. 179–188.

78. Поляков В. М. Когнитивные нарушения при эссенциальной артериальной гипертензии (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2013. № 1 (89):180-184.

79. High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of National High Blood Pressure

Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004. Vol. 114, N 2. P. 555–576.

80. Home blood pressure monitoring in children and adolescents: a systematic review / G. S. Stergiou, N. Karpettas, A. Kapoyiannis et al. *J. Hypertens*. 2011. Vol. 24. P. 123–134.

81. Hypertension in Children and Adolescents: New Perspectives / E. Lurbe, E. Wühl. 1st ed. Springer, 2019. p.277.

82. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents / E. Lurbe, R. Cifkova, J. K. Cruickshank et al. *J. Hypertens*. 2016. Vol. 34 (10). P. 1887–1920.

83. Кисляк О. А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте: вопросы диагностики и лечения. *Фарматека*. 2012. № 1 (234). С. 38–41.

84. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension / E. Lurbe, R. Cifkova, J. K. Cruickshank et al. *Anales de Pediatría*. 2010. Vol 73 (1). P. 1–23. DOI: 10.1016/j.anpedi.2010.04.001.

85. Lande M. B. Systemic hypertension. *Nelson textbook of pediatrics* / eds.: R. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme et al. 19 th edn. St. Louis : Saunders, 2011. P. 1639–1647.

86. Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків: метод. рекомендації / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Л. П. Глебова та ін. *Міжнародн. журн. педіатрії, акушерства і гінекології*. 2014. № 6. С. 109–122.

87. Iannucci G., Petramala L., La Torre G. Evaluation of tolerance to ambulatory blood pressure monitoring. Analysis of dipping profile in a large cohort of hypertensive patients. *Medicine*. 2017. Vol. 96 (50). P. e9162.

88. Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: добовий моніторинг артеріального тиску / Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак. *Здоров'я України*. 2018. № 2 (45). URL: <https://health-ua.com/article/38171-nstrumentaln-metodi-dosldzhennya-vdityachj-kardolog-dobovij-montoring-arter>.

89. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем : метод. рекомендации / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. М., 2002. 53 с.
90. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications / G. E. Billman, H. V. Huikuri, J. Sacha, K. Trimmel. *Front. Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 55. DOI : 10.3389/fphys.2015.00055.
91. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение : тез. докл. V всерос. симп. / отв. ред. Н. И. Шлык, Р. М. Баевский. Ижевск : УдГУ, 2011. 597 с.
92. Павліченко П. П., Попов В. Д. Методи діагностики функціонального стану професійних спортсменів в різних умовах. *Вісн. ВДНЗУ «Укр. мед. стомат. академія»*. 2015. Т. 15, вип. 2 (50). С. 98–105.
93. Бережний В. В., Романкевич І. В. Застосування визначення variability серцевого ритму у дітей. *Совр. педиатрія*. 2015. № 1 (65). С. 87–91.
94. Baroreflex Sensitivity and its Association with Arrhythmic Events in Chagas Disease / A. M. Santos, M. I. Scanavacca, F. Darrieux et al. *Arq. Bras. Cardiol.* 2014. Vol. 102 (6). P. 579–587. DOI : 10.5935/abc.20140066.
95. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
96. Kubios HRV - A Software for Advanced Heart Rate Variability Analysis/ M. P. Tarvainen, J. P. Niskanen, J. A. Lipponen et al. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2014. Vol. 113 (1). P. 210–220. DOI : 10.1016/j.cmpb.2013.07.024.
97. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice / F. Buccelletti, M. G. Docci, E. Gilardi et al. *Computat. Mathemat. Methods Med.* 2012. Article ID 219080. P. 1–5.

98. Яблучанский Н. И., Мартыненко А. В. Вариабельность сердечного ритма. Х. : КНУ, 2010, 131 с.

99. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes / D. S. Goldstein, O. Bentho, M. Y. Park, Y. Sharabi. *Exp. Physiol.* 2011. Vol. 96, N 12. P. 1255–1261.

100. Полупанов А. Г., Ческидова Н. Б. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2014. Т. 20, № 2. С. 113–119.

101. Вегетативная дистония в практике педиатра / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Л. Л. Степурина и др. *Мед. совет.* 2015. № 14. С. 98–104.

102. Кисляк О. А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте: вопросы диагностики и лечения. *Фарматека.* 2012. №1. С. 38-42.

103. Flynn J. T. Microalbuminuria in Children With Primary Hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2016. Vol 18, N 10. P. 962–965. DOI : 10.1111/jch.12858.

104. Is daytime systolic load an important risk factor for target organ damage in pediatric hypertension? / S. Conkar, E. Yılmaz, Ş. Hacıkara et al. *J. Clin. Hypertens.* 2015. Vol. 17 (10). P. 760–766. DOI :10.1111/jch.12608.

105. Neurocognitive function in children with primary hypertension / M. B. Lande, D. L. Batisky, J. C. Kupferman et al. *J. Pediatr.* 2017. Vol. 180. P. 148–55.e1. DOI : 10.1016/j.jpeds.2016.08.076.

106. Impact of long-term burden of excessive adiposity and elevated blood pressure from childhood on adult left ventricular remodeling patterns: the Bogalusa Heart Study / C. C. Lai, D. Sun, R. Cen et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64 (15). P. 1580–1587. DOI : 10.1016/j.jacc.2014.05.072.

107. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children / G. Rao. *Pediatrics.* 2016. Vol. 138 (2). e20153616. P. 392–395. DOI : <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3616>.

108. Леонтьева И.В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией.. *Ros. Vestn.Perinatol.Pediat.* 2010. № 1. С. 30–41.
109. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD / J. C. Kupferman, L. Aronson Friedman, C. Cox et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 25 (1). P. 167–174.
110. Мищенко Л. А. Симпозиум «Артериальная гипертензия у детей и подростков». *Артеріальна гіпертензія.* 2011. № 6 (20). С. 113–121.
111. New reference centiles for left ventricular mass relative to lean body mass in children / B. J. Foster, P. R. Khoury, T. R. Kimball et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. Vol. 29 (5). P. 441–447. DOI :10.1016/j.echo.2015.12.011.
112. Mitsnefes M. M. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23(4). P. 578–585. DOI: 10.1681/ASN.2011111115.
113. Flynn J. T. Hypertension and Future Cardiovascular Health in Pediatric End-Stage Renal Disease Patients. *Blood Purif.* 2012. Vol. 33. P. 138–143. DOI : 10.1159/000334140.
114. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной гипертензией / А. В. Барсуков, М. П. Зобнина, М. С. Таланцева. *Артериальная гипертензия.* 2012. Т. 18, № 5. С. 385–397.
115. Богмат Л. Ф., Ніконова В. В. Ремоделювання серця та зміни загальної гемодинаміки в підлітків з артеріальною гіпертензією. *Артеріальна гіпертензія.* 2014. № 1. С. 14-19.
116. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [Електронний ресурс]. – Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, 2011. Режим доступу: <http://www.webcardio.org>.
117. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study / C. W. Tsao, P. N.

Gona, C. J. Salton et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2015. Vol. 4 (9). P. e002188. DOI : 10.1161/JAHA.115.002188.

118. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. Intensive Blood Pressure Lowering and Regression of Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation.* 2017. Vol. 136. P. 451–453. DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029459.

119. Burchfield J. S., Xie M., Hill J. A. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation.* 2013. Vol. 128, N 4. P. 388–400.

120. Marketou M. E., Parthenakis F., Vardas P. E. Pathological Left Ventricular Hypertrophy and Stem Cells: Current Evidence and New Perspectives. *Stem Cells Int.* Vol. 2016. Article ID 5720758. 1–10 p. DOI : 10.1155/2016/5720758.

121. C/EBP β controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. P. Bostrom, N. Mann, J. Wu et al. *Cell.* 2010. Vol. 143, N 7. P. 1072–1083.

122. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells / J. Xiao, T. Xu, J. Li et al. *Int. J. Clin. Experim. Pathol.* 2014. Vol. 7, N 2. P. 663–669.

123. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation / C. D. Waring, C. Vicinanza, A. Papalamprou et al. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 35, N 39. P. 2722–2731.

124. Endogenous resident c-Kit cardiac stem cells increase in mice with an exercise-induced, physiologically hypertrophied heart / F. Leite, C. S. Lopes, A. C. Alves et al. *Stem Cell Res.* 2015. Vol. 15, N 1. P. 151–164.

125. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling / L. Schirone, M. Forte, S. Palmerio et al. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. Article ID 3920195. 16 p. DOI : 10.1155/2017/3920195.

126. β -Myosin Heavy Chain Is Induced by Pressure Overload in a Minor Sub-Population of Smaller Mouse Cardiac Myocytes / J. E. López, B. E. Myagmar,

P. M. Swigart et al. *Circ. Res.* 2011. Vol. 109 (6). P. 629–638. DOI : 10.1161/CIRCRESAHA.111.243410.

127. Marketou M. E., Parthenakis F., Vardas P. E. Pathological Left Ventricular Hypertrophy and Stem Cells: Current Evidence and New Perspectives. *Stem. Cells Int.* 2016. Vol. 2016. Article ID: 5720758. 10 p. DOI : 10.1155/2016/5720758.

128. Assembly and Dynamics of Myofibrils / J. W. Sanger, J. Wang, Y. Fan et al. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. Vol. 2010. Article ID 858606. 8 p. DOI : 10.1155/2010/858606.

129. Chinali M., Aurigemma G. P. Refining Patterns of Left Ventricular Hypertrophy Using Cardiac MRI. *Circ. Cardiovasc. Imag.* 2010. DOI : 10.1161/CIRCIMAGING.110.944959.P.129–131.

130. Cardiac Regenerative Capacity and Mechanisms / K. Kikuchi, K. D. Poss. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2012. Vol. 28. P. 719–741. DOI : 10.1146/annurev-cellbio-101011-155739.

131. Early cardiac gene transcript levels in peripheral blood mononuclear cells in patients with untreated essential hypertension / J. E. Kontaraki, M. E. Marketou, E. A. Zacharis et al. *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29, N 4. P. 791–797.

132. Limitations of expressing left ventricular mass relative to height and to body surface area in children / B. J. Foster, T. Gao, A. S. Mackie et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013. Vol. 26. P. 410–418.

133. Marinov L. Changes in the left ventricular muscle mass in adolescents. *J.IMAB-Ann. Proc. (Sci. Papers).* 2010. Article. DOI : 10.5272/jimab.1512009_16.

134. Ozturk C., Aparci M., Karaduman M. Relationship of Systolic Blood Pressure and Body Mass Index With Left Ventricular Mass and Mass Index in Adolescents. *Angiology.* 2015. Vol. 67 (1). DOI : 10.1177/0003319715573102.

135. Left Ventricular Mass Indexing in Infants, Children, and Adolescents: A Simplified Approach for the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in Clinical Practice / M. Chinali, F. Emma, C. Esposito et al. *J. Pediatr.* 2016. Vol. 170. P. 193-198. DOI : 10.1016/j.jpeds.2015.10.085.

136. Albakri A. Hypertensive heart failure: A review of clinical status and meta-analyses of prognostic value of echocardiography and antihypertensive medication. *Integr. Mol. Med.* 2018. Vol. 5 (6). P. 1–16. DOI : 10.15761/IMM.1000349.

137. 2011 ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / B. J. Gersh, B. J. Maron, R. O. Bonow et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P. e212–e260.

138. Maron B. J., Maron M. S. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013. Vol. 381. P. 242–255. DOI : 10.1016/S0140-6736(13)60922-8.

139. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents a scientific statement from the American Heart Association / J. T. Flynn, S. R. Daniels, L. L. Hayman et al. *Hypertension.* 2014. Vol. 63. P. 1116–1135. DOI : 10.1161/HYP.0000000000000007.

140. Flynn J. T., Ingelfinger J. R., Redwine K. M. Pediatric hypertension. 4th ed. Springer, 2018. 600 p.

141. Hanevold C. D. White Coat Hypertension in Children and Adolescents. *Hypertension.* 2018. Vol. 73. P. 24–30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11172.

142. Радченко Г. Д., Торбас О. О., Сіренко Ю. М. Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія у молодих: чи всіх маємо лікувати? *Укр. кардіол. журн.* 2015. № 2. С. 17–25.

143. Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків: методичні рекомендації / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Л. П. Глебова та ін. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2014. № 6. С. 109–122.

144. Фізична реабілітація підлітків 16-17 років із артеріальною гіпертензією з використанням велотренажеру в умовах навчального закладу

(метод. рекомендації) / О. Г. Іванько, Є. Л. Михалюк, В. Я. Підкова та ін. *Дитячий лікар*. 2015. № 40-41 (3-4). С. 9–22.

145. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy / L. Bacharova, D. Schocken, E. H. Estes, D. Strauss. *Curr. Cardiol. Rev.* 2014. Vol. 10 (3). P. 257–261. DOI : 10.2174/1573403X10666140514103220.

146. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology / E. W. Hancock, B. J. Deal, D. M. Mirvis et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 992–1002.

147. Models for improved diagnosis of left ventricular hypertrophy based on conventional electrocardiographic criteria / N. Lu, J. Zhu, P. Yang, X. Tan. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017. Vol. 17. P. 217. DOI : 10.1186/s12872-017-0637-8.

148. Combining ECG Criteria for Left Ventricular Hypertrophy Improves Risk Prediction in Patients With Hypertension / P. M. Okin, D. A. Hille, S. E. Kjeldsen, R. B. Devereux. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. (18). URL : <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007564>.

149. Second statement of the Working Group on Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy / L. Bacharova, E. H. Estes, L. E. Bang et al. *J. Electrocardiol.* 2011. Vol. 44. P. 568–570.

150. Sokolow M., Lyon T. P. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am. Heart J.* 1949. Vol. 37 (2). P. 161–186. DOI : 10.1016/0002-8703(49)90562-1.

151. Mason R. P. Оптимальная терапевтическая стратегия для лечения пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом: в центре внимания олмесартана медоксомил. *Therapia*. 2011. № 7-8 (60). С. 3–13.

152. Left ventricular hypertrophy is a predictor of cardiovascular events in elderly hypertensive patients: Hypertension in the Very Elderly Trial / R. Antikainen, R. Peters, N. Beckett et al. *J. Hypertension*. 2016. Vol. 34 (11). P. 2280–2286. DOI : 10.1097/HJH.0000000000001073.

153. ECG Marker of Adverse Electrical Remodeling Post-Myocardial Infarction Predicts Outcomes in MADIT II Study / L. G. Tereshchenko, S. McNitt, L. Han et al. *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 7. DOI : 10.1371/journal.pone.0051812.

154. Яковенко Е. И. ЭКГ-диагностика гипертрофии левого желудочка. *Рос. кардиол. журн*. 2009. № 5 (79). С. 79–83.

155. Ремоделирование левого желудочка: геометрические и электрокардиографические сопоставления / Ю. Э. Терегулов, Е. Т. Терегулова, С. Д. Маянская, З. К. Латипова. *Кардиология. Практич. медицина, совр. вопросы диагностики*. 2014. № 3 (79). С. 149–154.

156. Вережникова А. П. ЭКГ при гипертрофии различных отделов сердца. *Семейная медицина*. 2014. № 6 (56). С. 59–66.

157. Validity of electrocardiographic criteria for increased left ventricular mass in young patients in the general population / E. Sklyar, P. Ginelli, A. Barton et al. *World J. Cardiol*. 2017. Vol. 9 (3). P. 248–254. DOI : 10.4330/wjс.v9.i3.248.

158. Пахомя Н. С., Урясьев О. М., Шаханов А. В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. *Земский Врач*. 2014. № 3-4 (24). С. 21–24.

159. Газиева Х. Ш., Мирзаева Б. М., Усманова У. Ш. Изучение особенностей течения артериальной гипертензии у подростков и лиц молодого возраста. *Молодой учёный*. 2017. № 6 (140). С. 144–148.

160. Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений / А. С. Козлова, Т. Л. Лебедь, Ю. В. Малиновская, С. Б. Мельнов. *Экологич. вестн*. 2014. № 2 (28). С. 42–49.

161. Генетические факторы и формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов / Е. В. Линде,

И. И. Ахметов, З. Г. Орджоникидзе и др. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2014. № 2 (3). С. 32–42.

162. Soudani N., Ghantous C. M., Farhat Z. Calcineurin / NFAT Activation-Dependence of Leptin Synthesis and Vascular Growth in Response to Mechanical Stretch. *Front. Physiol.* 2016. Vol. 7 (433). P. e1–14. URL: 10.3389/fphys.2016.00433.

163. Sakuma K., Yamaguchi A. The Functional Role of Calcineurin in Hypertrophy, Regeneration, and Disorders of Skeletal Muscle. *J. Biomed. Biotechnol.* Vol. 2010. Article ID 721219. 8 p. DOI : 10.1155/2010/721219.

164. NFATc3 and NFATc4 are required for cardiac development and mitochondrial function / P. B. Bushdid, H. Osinska, R. R. Waclaw et al. *J. Physiol. Sci.* 2010. Vol. 60. P. 325–330.

165. Половкова О. Г. Роль генов сигнального пути кальцинеурина в развитии ремоделирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Т., 2013. 23 с.

166. Sakuma K., Yamaguchi A. The functional role of calcineurin in hypertrophy, regeneration and disorders of skeletal muscle. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. Vol. 721219. P. 1–8.

167. Ahmetov I. I., Fedotovskaya O. N. Current Progress in Sports Genomics. *Adv. Clin. Chem.* 2015. Vol. 70. P. 247–314.

168. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes / I. I. Ahmetov, A. G. Williams, D. V. Popov et al. *Hum. Genet.* 2009. Vol. 126. P. 751–761.

169. Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта. М. : Сов. спорт, 2009. 268 с.

170. Sudden cardiac death athletes: a systematic review / M. Ferreira, P. R. Santos-Silva, L. C. de Abreu et al. *Sports Med. Arthrosc. Rehabil. Ther. Technol.* 2010. Vol. 2 (19). P. 1–6.

171. Клинико-генетические аспекты формирования «патологического спортивного сердца» у высококвалифицированных спортсменов / А. Г. Федотова, И. В. Астратенкова, Е. В. Линде и др. *Вестн. спорт. науки*. 2009. № 2. С. 32–37.

172. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. M. M. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy et al. *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 1640–1645.

173. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / D. C. Goff Jr , D. M. Lloyd-Jones, G. Bennett et al. *Circulation*. 2013. Vol. 129. P. S49–S73.

174. Nelson textbook of pediatrics / R. M. Kliegman, B. F. Stanton, J. W. St Geme III et al. 19th ed. Philadelphia : PA, 2011. 2610 p.

175. Досвід організації фізичної реабілітації підлітків 16-17 років з артеріальною гіпертензією в умовах навчального закладу / О. Г. Іванько, Є. Л. Михалюк, В. Я. Підкова та ін. *Совр. педиатрия*. 2014. № 3 (59). С. 89–93.

176. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications / G. E. Billman, H. V. Huikuri, J. Sacha, K. Trimme. *Front. Physiol*. 2015. DOI : 10.3389/fphys.2015.00055.

177. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update / T. R. Porter, S. L. Mulvagh, S. S. Abdelmoneim et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2018. Vol. 31 (3). P. 241–274. DOI : 10.1016/j.echo.2017.11.013.

178. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension / M. Litwin, A. Niemirska, J. Śladowska-Kozłowska et al. *Pediatr. Nephrol*. 2010. Vol. 25 (12). P. 2489–2499. DOI: 10.1007/s00467-010-1626-7.

179. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. Vol. 28 (1). P. 1–39.e14. DOI : 10.1016/j.echo.2014.10.003.

180. Szumilas M. Explaining Odds Ratios. *J. Can. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2010. Vol. 19 (3). P. 227–229.

181. Методическое обоснование программы физической реабилитации артериальной гипертензии у студентов первых курсов медицинского университета / О. Г. Иванько, Е. Л. Михалюк, Е. В. Недельская и др. *Запорозж. мед. журн.* 2013. № 1. С. 67–69.

182. 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.

183. Федченко А. В., Иванько О. Г. Эффективність 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*).

184. 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.

185. 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.*

186. 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).*

187. 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).*

188. 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.*

189. 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.

190. 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).

191. 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).

192. Пацера М. В., Иванько 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).

193. Федченко А. В., Иванько 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 обробку результатів дослідження).

194. 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).

195. Товма А. В. Асоціація раннього розвитку гіпертрофії левого желудочка серця при артеріальній гіпертензії 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.

196. 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).

197. 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).

198. Nemer G., Soubra A. NFATC1: An Integrating Signal at the Heart of the Valve. *Biochem. Analyt. Biochem.* 2012. Vol. 1, issue 7. P. 1–2. DOI : 10.4172/2161-1009.1000e126.

199. 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).

200. 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).

201. Каменщик А. В., Іванько О. Г., Федченко А. В. Нуклеарний фактор активованих Т-клітин (NFATC) як можливий діагностичний і прогностичний маркер при клапанних вроджених вадах серця та гіпертрофії міокарда. *Патологія*. 2015. № 1. С. 4–7. (Здобувачем проведено збір первинного матеріалу, здійснено статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

202. 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).

203. 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).*

204. 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).*

205. Товма А. В. Роль однонуклеотидних поліморфізмів генів сімейства NFATC в формуванні гіпертрофії левого желудочка при первичній артеріальній гіпертензії у підлітків. *Проблеми біології і медицини*. 2017. № 2.1 (95): матеріали 71-й науч.-практ. конф. студентів і молодих учених с міжнарод. участю «Актуальні проблеми сучасної медицини - 2017» (18-19 мая 2017 г., г. Самарканд). С. 325.

206. 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 організації 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).*

207. 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).*

208. Іванько О. Г., Товма А. В., Пацера М. В. Значення однонуклеотидних 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).*

209. 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).*

210. 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.

211. 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. педиатрия*. 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).*

212. 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).

213. 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).

214. 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).

215. 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.

216. 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).*

217. 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).*

Додаток А

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. Иванько 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 однонуклеотидних 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 фармакоterapiї 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. *Сьогодні 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).

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Профілактика неінфекційних захворювань учнівської молоді», м. Харків, 2016 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
2. Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016», м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.
3. Українська науково-практична конференція лікарів - педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», м. Харків, 2016 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
4. Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017», м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.
5. XII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», м. Київ, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.
6. XIX Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань), м. Полтава, 2017 р. *(стендова доповідь)*.

Додаток В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання індексу Sokolow-Lyon для прогнозу гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з артеріальною гіпертензією
(інформація для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Мавковського, 26, 69035, Товма А.В., Пацера М.В., Камшицький А.В., Іванько О.Г.
(установи-розробник, її поштовий адрес: ПІБ актора)
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 123000; 12.02.2018, Бюд. № 3; МПК А61В 5/0402, А61В 5/02 (2006.01); «Спосіб прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків 15–18 років з первинною артеріальною гіпертензією»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, акти на змагання)
4. Впроваджено за 2018 р. в КУ «Запорізька міська багатoproфільна дитяча лікарня № 5»
(лінійка лікувально-профілактичних устаток)
5. Строки впровадження з 12.03.18 р. по 12.12.18 р.
6. Загальна кількість спостережень: 46
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) удосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з артеріальною гіпертензією

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін	Скорочення: - строків лікування на 25% Зменшення: - захворюваності на 30%	Скорочення: - строків лікування на 25% Зменшення: - захворюваності на 30%

8. Зауваження, додатки: немає

«12» 03 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Ю.О. Золотий, РКБ - Камшицький А.В.
(керівник установи ПІБ)

1. Відповідальний розробник
2. Відповідальний розробник, який провів впровадження
3. Дані про виконання показників показників на час впровадження розробки

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Борзенко Ю.В.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 09 » 09 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Використання індексу Sokolow-Lyon для прогнозу гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з артеріальною гіпертензією
(назва проєкту/назва впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Товма А.В., Паперя М.В., Каменник А.В., Іванько О.Г.
(назва установи-розробника, її повний адрес, ПІБ автора)
- Джерело інформації: Патент на корисну модель № 123000; 12.02.2018, Бюл. № 3; МПК А61В 5/0402, А61В 5/02 (2006.01); «Спосіб прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків 15-18 років з первинною артеріальною гіпертензією»
(назва джерела інформації/назва розробки, інформаційного листа, номер даної статті, йменування)
- Впроваджено за 2018 р. в КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня ЗОР»
(назва лікарняно-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 406 18 р. по 1009 18 р.
- Загальна кількість спостережень: 46
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) удосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з артеріальною гіпертензією

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка провела впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непридатності Зменшення: • летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	Скорочення: - строків лікування на 10% Зменшення: - захворюваності на 15%	Скорочення: - строків лікування на 10% Зменшення: - захворюваності на 15%

8. Зауваження, додатки: _____

« 09 » 09 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням дитячої кардіореанатології

Антоніна Д.Ф.

(підпис, назва, ПІБ)

- Завдання/вказівки розробників
- Завдання/вказівки установи, що провела впровадження
- Відомості про стан впровадження, на які вказано в даному акті впровадження



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання індексу Sokolow-Lyon для прогнозу гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з артеріальною гіпертензією
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Товма А.В., Пацера М.В., Каменщик А.В., Іванько О.Г.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 123000; 12.02.2018, Бюл. № 3; МПК А61В 5/0402, А61В 5/02 (2006.01); «Спосіб прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків 15-18 років з первинною артеріальною гіпертензією».
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. КУ «Василівська ЦРЛ» ВРР ЗО
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 20.05.18 р. по 20.12.18 р.
6. Загальна кількість спостережень: 46
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) удосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з артеріальною гіпертензією

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	Скорочення: - строків лікування на 25% Зменшення: - захворюваності на 30%	Скорочення: - строків лікування на 25% Зменшення: - захворюваності на 30%

8. Зауваження, додатки: немає

«20» 05 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Зав. дитячим відділенням

Лебедь В.В.
(посада, підпис, ПІБ)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання індексу Sokolow-L'чен для прогнозу гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з артеріальною гіпертензією
(назва оригінальної розробки)
2. Закарпатський державний медичний університет, м. Закарпатськ, пр. Майданівський, 20, 69035, Троян А.В., Пашера М.В., Камарчик А.В., Іванько С.І.
(назва організації, в якій проводиться впровадження)
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 123000: 12.02.2018, Бюл. № 3: МПК А61В 5/0402, А61В 5/02 (2006.01): «Спосіб прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків 15-18 років з первинною артеріальною гіпертензією»
(джерело інформації, в тому числі адреси авторів, дата виходу в світ, індекс документа)
4. Впроваджено за 2018 р. КЗ «ЛМДКЛ №2 ДМР» м. Львів
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 05.09.18 р. по 09.12.18 р.
6. Загальна кількість спостережень: 46
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) удосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з артеріальною гіпертензією

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагностично-економічних показників та ін.	Скорочення: - строків лікування на 25% Зменшення: - захворюваності на 30%	Скорочення: - строків лікування на 25% Зменшення: - захворюваності на 30%

8. Зауваження, додатки: немає

«05» 09 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Григорук І.С.



(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заноситься тільки ті показники, за які відомо про впровадження розробки.



1. Використання алгоритму організації медичної допомоги студентам підліткового віку з вперше виявленою первинною АГ
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько О.Г., Товма А.В., Папера М.В., Волох Н.Г.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Досвід організації в Запорізькому державному медичному університеті допомоги студентам у віці 16-21 років з первинною артеріальною гіпертензією. Современная педиатрия, № 3 (91), 2018, с.12-17
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впровадження в навчальний процес - в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять за 2018 р. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
(назва базової установи, яка проводить впровадження)
5. Строки впровадження з 20.04.2018 р. по 20.12.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень: 118
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) удосконалення діагностики та лікування первинної артеріальної гіпертензії з ураженням органів-мішеней у підлітків
8. Зауваження, додатки: немає

•
Затверджено на засіданні кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології

Протокол № 82 від 22.05.2019

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри клінічної фармакології
та клінічної фармації Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця,
д. мед. н., професор

М.В. Хайтович



1. Використання алгоритму організації медичної допомоги студентам підліткового віку з перше виявленою первинною АГ
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько О.Г., Товма А.В., Пацера М.В., Волох Н.Г.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Досвід організації в Запорізькому державному медичному університеті допомоги студентам у віці 16-21 років з первинною артеріальною гіпертензією. Современная педиатрия. № 3 (91), 2018, с.12-17
(вказати рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впровадження у навчальний процес - в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять за 2018 р. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедра педіатрії № 1
(назва бізнес-установи, яка проводить впровадження)
5. Строки впровадження з 20.04.2018 р. по 20.12.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень: 118
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) удосконалення діагностики та лікування первинної артеріальної гіпертензії з ураженням органів-мішеней у підлітків
8. Зауваження, додатки: НЕМАЄ

01.04 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри педіатрії № 1
 Національної медичної академії післядипломної освіти
 ім. П.Л. Шупика,
 д. мед. н., професор

Охотнікова О.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання алгоритму організації медичної допомоги студентам підліткового віку з вперше виявленою первинною АГ
(назва проєкції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько О.Г., Товма А.В., Пацера М.В., Волох Н.Г.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Досвід організації в Запорізькому державному медичному університеті допомоги студентам у віці 16-21 років з первинною артеріальною гіпертензією. Современная педиатрия, № 3 (91), 2018, с.12-17
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впровадження у навчальний процес - в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять за 2018 р. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедра дитячих і підліткових захворювань
(назва базової установи, яка проводить впровадження)
5. Строки впровадження з 20.04.2018 р. по 20.12.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень: 118
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) удосконалення діагностики та лікування первинної артеріальної гіпертензії з ураженням органів-мішеней у підлітків
8. Зауваження, додатки: чиста

02.08 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань
Національної медичної академії післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика,
д. мед. н., професор

Бекетова Г.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання алгоритму організації медичної допомоги студентам підліткового віку з вперше виявленою первинною АГ
(схема пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько О.Г., Товма А.В., Пацера М.В., Волох Н.Г.
(уточнені розробник й поштовий адрес. ПББ автора)
3. Джерело інформації: Досвід організації в Запорізькому державному медичному університеті допомоги студентам у віці 16-21 років з первинною артеріальною гіпертензією. Современная педиатрия, № 3 (91), 2018, с.12-17
(схема для видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідно з двох статті. № патенту гошм)
4. Впровадження у навчальний процес - в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять за 2018 р. Одеський національний медичний університет, кафедра педіатрії № 1
(схема бачила успішним, яка провела впровадження)
5. Строки впровадження з 20.04.2018 р. по 20.12.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень: 118
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) удосконалення діагностики та лікування первинної артеріальної гіпертензії з ураженням органів-мішеней у підлітків
8. Зауваження, додатки: немає

20.04 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Завидавач кафедри кафедра педіатрії № 1
Одеського національного медичного університету,
д. мед. н., професор

Аряга М. Л.

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 123000

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО
ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ПІДЛІТКІВ 15-18 РОКІВ З
ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **12.02.2018.**

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України



М.І. Тітарчук





УКРАЇНА

(19) UA (11) 123000 (13) U (51)

МПК

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/0402 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **м 2017 06238**
 (22) Дата подання заявки: **19.06.2017**
 (24) Дата, з якої є чинним право на корисну модель: **12.02.2018**
 (48) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.02.2018, Бюл. № 3**

(72) Винахідник(и):
**Товма Анастасія Володимирівна (UA),
 Пацера Марина Вікторівна (UA),
 Каменщик Андрій Володимирович (UA), Іванько Олег Григорович (UA)**

(73) Власник(и):
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
 УНІВЕРСИТЕТ,
 пр. Мажковського, 28, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
 Товма Анастасія Володимирівна,
 вул. Паркова, 4/72, м. Запоріжжя, 69001 (UA),
 Пацера Марина Вікторівна,
 вул. Нижньодніпровська, 4/174, м. Запоріжжя, 69091 (UA),
 Каменщик Андрій Володимирович,
 вул. Незалежності України, 72/20, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
 Іванько Олег Григорович,
 вул. Ватутіна, 19, м. Запоріжжя, 69086 (UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ПІДЛІТКІВ 15-18 РОКІВ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЮ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків 15-18 років з первинною артеріальною гіпертензією, у якому проводять ЕКГ та визначають суму біоелектричних потенціалів зубців S1 і максимального зубця R5 або R6 у грудних відведеннях. Якщо сума є більшою за 34 мм, то прогнозують розвиток гіпертрофії лівого шлуночка.

UA 123000 U