

САМАРИНА ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ:
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАННЕГО ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ
И НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты

Садыкова Динара Ильгизаровна доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Мещеряков Виталий Витальевич доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе БУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», заведующий кафедрой детских болезней.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в «_____» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета www.usma.ru, а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор



Гришина Ирина Фёдоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По данным российских эпидемиологических исследований эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 7 - 18 % детей (И.В. Леонтьева, 2005, О.А. Кисляк, 2007, Л.В. Козлова, 2007). Вместе с тем, по опубликованным данным в настоящее время частота встречаемости данного заболевания в мире достигает 3,5 - 5 % среди детского населения (В. Falkner, 2013, А. Chirita-Emandi et al, 2013). Известно, что тяжелая форма первичной АГ у детей в отсутствие адекватного лечения имеет худший прогноз, чем у взрослых (В. Falkner, 2013). Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ прямо пропорционален степени гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), причем данное осложнение встречается в детском и подростковом возрасте чаще, чем предполагали до настоящего времени, составляя от 17 до 41 % (R.B. Devereux, 1995; И.В. Плотникова, 2012; K.L. McNiece, 2007; С. Hanevold, 2004; J.M. Sorof, 2003).

Повышение АД в детском возрасте, как правило, не всегда сопровождается специфическими клиническими проявлениями, характеризуется выраженным полиморфизмом симптомов и в 75% случаев АГ у детей и подростков выявляется случайно. Следовательно, раннее выяснение факторов, участвующих в развитии АГ у детей и подростков, позволило бы выделять группы лиц с высоким риском раннего дебюта заболевания и проводить целенаправленные профилактические мероприятия. Своевременная профилактика и лечение АГ у детей имеют большое значение, как для предупреждения заболевания, так и развития тяжелых осложнений у взрослых. Вместе с тем, данные аспекты проблемы у детей и подростков остаются недостаточно изученными.

Особое значение в последние годы придается поиску генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ. В настоящее время в мировой практике имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению комплекса генетических факторов при АГ у детей. В России проводились исследования ассоциации только полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой, брадикининовой систем и адренорецепторов с АГ в детском возрасте (Г.И. Образцова, 2009; С.В. Кузьмина, 2008). К тому же существуют этнические различия генетических полиморфизмов, поэтому важно проводить исследование полиморфизмов, ассоциированных с гипертензией, в каждой этнической группе.

Другой актуальной проблемой остается низкая эффективность лечения АГ. Несмотря на то, что у детей к использованию рекомендовано пять классов гипотензивных препаратов, зачастую добиться целевых цифр АД не всегда удается. В связи с этим в последние годы активно ведется поиск новых

возможностей для оптимизации лечения: от эмпирического назначения гипотензивных препаратов – к обоснованному, дифференцированному и персонализированному выбору для каждого пациента. Перспективным является изучение генетических детерминант ответа на прием лекарственных средств, что с большой долей вероятности позволит чётко «адресовать» терапию каждому пациенту. К сожалению, фармакогенетические исследования в области изучения АГ у детей единичны.

Все перечисленное свидетельствует о том, что проблема АГ остается актуальной для педиатров, продолжается поиск факторов риска раннего дебюта заболевания. Выяснение таких факторов могло бы послужить основой для создания системы первичной профилактики АГ и, таким образом, способствовать уменьшению распространенности эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний, которая наблюдается в большинстве стран, включая Россию. Фармакогеномика обладает существенным потенциалом к изменению подходов в лечении АГ в детском возрасте.

Всё вышеизложенное и определило необходимость выполнения настоящей работы.

Цель исследования

На основе комплексного анализа факторов риска и выявленных генетических особенностей эссенциальной АГ у детей, разработать научно-обоснованный способ прогноза дебюта АГ в детском возрасте и внедрить принципы персонализированного подбора медикаментозной терапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту, сочетание и индивидуальное накопление наследственных, перинатальных и средовых факторов риска АГ у детей.
2. Изучить клинико-функциональные особенности АГ, провести динамическое наблюдение за данной группой пациентов в течение 36 месяцев.
3. Определить частоту, сочетание и индивидуальное накопление генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием АГ у детей и родителей.
4. Установить прогностическую значимость факторов риска в реализации АГ в различные возрастные периоды, разработать способ прогнозирования дебюта заболевания в детском возрасте.
5. Обосновать способ персонализированного подбора медикаментозной терапии у детей с АГ с учетом выявленных генетических полиморфизмов.

Научная новизна

В отличие от ранее выполненных работ, нами впервые установлено, что ранний дебют АГ сопряжен с накоплением факторов риска (RR, 11,9; 95%CI: 1,6-88,2; $p=0,01$): избыточная масса тела ребенка, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) в семье, патологическое течение беременности у матери (отягощенный акушерский анамнез (ОАА), угрозы прерывания, гестоз, повышение АД, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН)) и курение родителей.

На основании выполненных исследований доказано, что увеличение числа индивидуального накопления факторов риска у ребенка коррелируют с увеличением показателей среднего систолического АД (САД), что может способствовать нарастанию массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и развитию гипертрофии сердца.

Нами установлены достоверные взаимосвязи между представительством ряда полиморфных аллелей и развитием АГ, а также возрастом дебюта заболевания. К генетическим детерминантам формирования АГ в детском возрасте относятся: АА-генотип полиморфизма G1675A гена рецепторов ангиотензина II 2-го типа (AGTR2), полиморфизм С-344Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2), а также носительство ТТ-генотипа полиморфизма С825Т гена GNB3.

По результатам проведенного исследования нам впервые удалось показать значимый вклад сцепленного носительства генетических полиморфизмов в развитии АГ у детей: наличие сочетанного носительства полиморфизмов генов, контролирующих работу ренин-ангиотензиновой системы (ADD1/AGT/AGTR1/AGTR2) и гена, отвечающего за выработку альдостерона (CYP11B2) регистрировалось у 76% пациентов, что достоверно чаще, чем в группе контроля; $p<0,05$. Риск развития АГ повышается в 1,6 раза при сочетании полиморфизмов генов, отвечающих за солевой обмен в организме (ADD1, CYP11B2) с полиморфизмами генов, участвующих в регуляции ренин-ангиотензинового каскада (AGT, AGTR1, AGTR2) и полиморфизмами генов, регулирующих липолиз и вазодилатацию (GNB3, NOS3); RR, 1,6; 95%CI, 1,1-2,3; $p=0,01$.

Выделенная совокупность генетических, перинатальных и средовых факторов и их сочетаний послужила основой для разработки способа прогнозирования индивидуального риска развития АГ у детей с валидностью решающего правила 97%.

Нами предложен способ оптимизации гипотензивной медикаментозной терапии АГ у детей, основанный на назначении патогенетических препаратов

после проведения медико-генетического тестирования с учетом выявленных полиморфизмов генов-кандидатов.

Практическая ценность

Предложенный способ прогноза раннего дебюта АГ позволяет выделить среди детей группу высокого риска, что дает основание педиатрам и детским кардиологам составлять индивидуальную программу профилактики и лечения данной группы пациентов. Таким образом, полученные сведения являются основой для создания системы первичной профилактики эссенциальной АГ.

Важное практическое значение в группе детей с резистентной АГ имеет разработанная схема назначения гипотензивных препаратов с учетом выделенных полиморфизмов кандидатных генов. Внедрение персонализированного подхода к назначению препаратов позволит значительно улучшить приверженность к лечению и, следовательно, повысить эффективность проводимой гипотензивной терапии у детей.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие первичной АГ у детей определяется сочетанием наследственных, перинатальных и средовых факторов риска. С увеличением числа индивидуального накопления факторов риска возрастает вероятность развития раннего дебюта АГ.

2. У детей с эссенциальной артериальной гипертензией регистрируется преимущественно изолированное стабильное повышение систолического АД, при этом у половины из них выявляется тяжелая форма болезни. Стойкая артериальная гипертензия независимо от степени повышения АД приводит у трети пациентов к ремоделированию сердца.

3. Артериальная гипертензия у детей ассоциирована с полиморфизмами генов, контролирующих работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (G1675A гена рецепторов ангиотензина II 2-го типа (AGTR2), C-344T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2)) и липидный обмен (C825T гена G-протеин бета-3 субъединицы (GNB3)), и их ген-генными сочетаниями.

4. Прогнозирование развития заболевания в детском возрасте основано на комплексной оценке генетических, средовых, перинатальных и биологических факторов риска, позволяющих с вероятностью 97% определить ранний дебют АГ.

5. Персонализированный подбор гипотензивной терапии у детей с АГ возможен с учетом выявленных полиморфизмов кандидатных генов, что значительно повышает эффективность лечебных и профилактических мероприятий.

Апробация работы

Материалы работы доложены и обсуждены на конгрессах, конференциях, совещаниях: втором конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012); Уральском медицинском форуме «Здоровая семья – здоровая Россия» (Екатеринбург, 2012); семинаре по детской кардиологии в г. Зальцбург: CHOP/ Salzburg Medical Seminars Pediatric Series, Seminar in Pediatric Cardiology (Австрия, Зальцбург, 2012); XVII съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2013); второй международной конференции по прегипертензии и кардиометаболическому синдрому: The 2nd International Conference on PreHypertension & CardioMetabolic Syndrome (Испания, Барселона, 2013); 47-м ежегодном конгрессе европейской ассоциации детских кардиологов и кардиохирургов: АЕРС 2013 (47th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology, Великобритания, Лондон, 2013); 48-м ежегодном конгрессе европейской ассоциации детских кардиологов и кардиохирургов: АЕРС 2014 (48th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology, Финляндия, Хельсинки, 2014); 49-м ежегодном конгрессе европейской ассоциации детских кардиологов и кардиохирургов: АЕРС 2015 (49th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Чехия, Прага, 2015); 7-м международном симпозиуме по атеросклерозу: ISA 2015 (7th International Symposium on Atherosclerosis, Нидерланды, Амстердам, 2015); Всемирном конгрессе по артериальной гипертензии: Hypertension Seoul 2016 Meeting (Южная Корея, Сеул, 2016); Четвертом Уральском Медицинском форуме «Здоровая семья – здоровая Россия» (Екатеринбург, 2016).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них: 5 – в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации; 7 – в иностранных печатных изданиях.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практическую деятельность педиатров и детских кардиологов МАУ «Детская городская клиническая больница № 11» г. Екатеринбурга; используются в учебном процессе кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Все результаты внедрения подтверждены соответствующими актами. Способы прогнозирования риска развития АГ могут быть использованы врачами первичного звена, детскими кардиологами, эндокринологами, спортивными врачами, неврологами и врачами общей практики для выделения группы риска по раннему дебюту АГ и проведению превентивных мероприятий.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 219 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 36 отечественных и 228 иностранных источников. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 59 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнялось в период с 2009 по 2015 гг. Всего было обследовано 254 пациента, из них – 240 детей в возрасте от 6 до 17 лет, включительно, и 14 родителей с дебютом АГ до 35 лет. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Графический дизайн исследования представлен на рисунке 1.

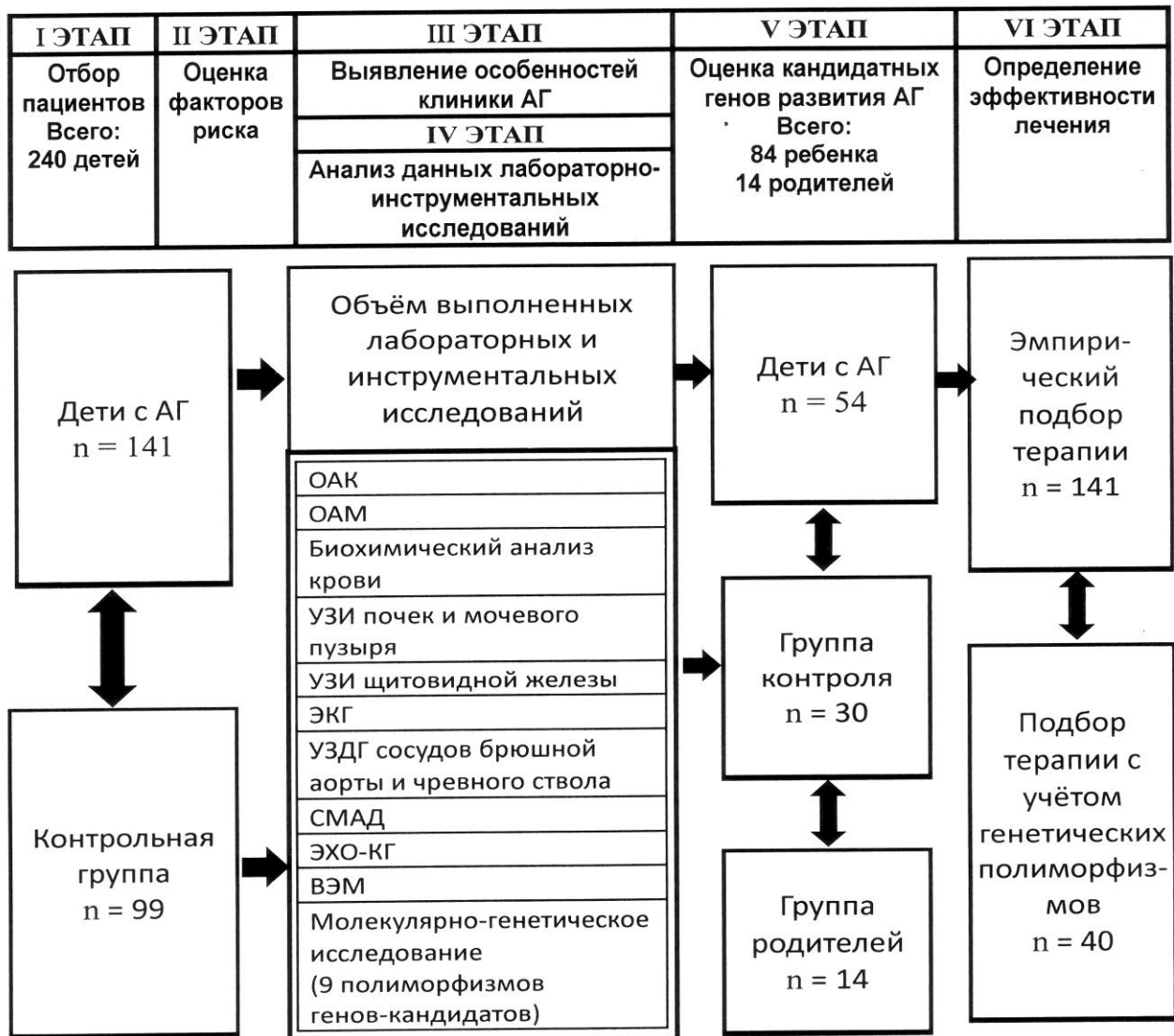


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

В основную группу методом сложной случайной выборки были включены 141 ребёнок (мальчики – 86,5% (n=122), девочки – 13,5% (n=19)), средний возраст пациентов $14,5 \pm 2,41$ лет. Критериями включения являлись: наличие у ребенка эссенциальной АГ; отсутствие ранее проводимой медикаментозной гипотензивной терапии. Длительность заболевания у детей к моменту включения в исследование составила от 2 месяцев до 8 лет (в среднем $1,89 \pm 1,8$ лет), средний возраст дебюта АГ – $12,6 \pm 2,6$ лет. Критерием исключения из основной группы послужили множественные врожденные пороки развития, наследственные хромосомные и генетические заболевания, подтвержденный диагноз вторичной АГ.

Контрольную группу составили 99 практически здоровых детей (мальчики – 60% (n=59), девочки – 40% (n=40)), средний возраст $14,76 \pm 2,29$ лет. Условием включения в контрольную группу были: отсутствие жалоб на повышение АД в анамнезе; нормальное АД при трехкратном измерении с интервалом в 2 недели; соответствие возрасту физического и нервно-психического развития; отсутствие обострений хронических заболеваний в течение шести предшествующих месяцев.

Для определения гипертрофии миокарда левого желудочка мы использовали индекс массы миокарда левого желудочка, индексированный по росту, возведенному в степень 2,7 (ИММЛЖ). Гипертрофия миокарда левого желудочка диагностировалась в случае, если средний уровень ИММЛЖ был равен или превышал 95-й перцентиль кривой распределения ИММЛЖ в популяции для соответствующего возраста и пола. В связи с тем, что у детей не определены нормативные значения относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС), для определения типа ремоделирования сердца нами использовался уровень ОТС, равный 95-му перцентилю кривой распределения ОТС в контрольной группе в качестве пограничного значения. В группе контроля 95-й перцентиль ОТС составил 0,36.

Для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в «режиме реального времени» в препаратах ДНК детей, полученных из венозной крови. Данные исследования проводились на базе медицинской лабораторной службы ООО «НПФ «ХЕЛИКС» (зав. лабораторией – Скибо И.И.). Нами было обследовано 54 ребенка основной группы и 30 детей из группы контроля на девять точечных нуклеотидных полиморфизма: G1378T гена ADD1, T704C и C521T гена AGT, A1166C гена AGTR1, G1675A гена AGTR2, C344T гена CYP11B2, C825T гена GNB3, T786C и G894T гена NOS3. Для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с ранним дебютом АГ была сформирована группа родителей, в которую вошли 14

родителей (6 отцов, 8 матерей) с дебютом АГ в подростковом и молодом возрасте (до 35 лет).

Оценка состояния здоровья детей основной группы и эффективность гипотензивной терапии проводились при динамическом наблюдении, на базе дневного стационара кардиологического профиля Муниципального автономного учреждения «Детская городская клиническая больница №11» г. Екатеринбурга через 12, 24 и 36 месяцев от начала наблюдения с проведением инструментальных исследований: СМАД, Эхо-КГ.

В результате проведенной работы проанализировано 19 017 единиц информации в основной группе, 8 883 единиц информации в контрольной группе и 126 единиц информации в группе родителей.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы STATISTICA 10, Stat Soft. Inc., USA; статистического пакета Microsoft Office (Excel), Microsoft Corporation, USA; программы MedCalc, USA. Основные методы статистического анализа данных включали проведение однофакторного дисперсионного, регрессионного, корреляционного и дискриминантного анализов. Различия считались статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе выполнения исследования дана характеристика факторов риска развития АГ в представленных группах. Среди больных, в сравнение с группой контроля, установлена достоверная разница в распространенности отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям - 94% и 70% соответственно; перинатальных факторов: патологического течения беременности (отягощенный акушерский анамнез, хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, гестоз) - 93% против 54% соответственно, веса при рождении менее 3 кг – 24% против 13% соответственно, и перинатального поражения ЦНС –72% против 27% соответственно; средовых факторов: нарушения режима дня – 64% и 39% соответственно, курения родителей – 52% и 34% соответственно, неблагоприятных материальных условий семьи – 66% и 51% соответственно, неполная семья – 33% и 21% соответственно; и избыточной массы тела (индекс массы тела (ИМТ) более 85 перцентиля для определенного возраста и пола) – 67% и 8% соответственно; $p < 0,05$. При исследовании нами не обнаружено достоверных различий у детей основной и контрольной групп в уровне холестерина крови, особенностях реагирования на стрессовую ситуацию, частоте встречаемости курения и низкой физической активности ($p > 0,05$).

Нами установлено, что доминирующим фактором риска раннего дебюта АГ в детском возрасте является избыточная масса тела (ИМТ более 85 перцентиля для определенного возраста и пола). При наличии избыточной массы тела риск развития АГ у ребенка повышается в 8 раз (RR, 8,3; 95% CI, 4,3-16,4; $p < 0,0001$).

Выявлена взаимосвязь уровня систолического АД с весом ($r=0,45$, $p < 0,05$), индексом массы тела ($r=0,22$, $p < 0,05$) и нарушением режима дня у детей ($r=0,25$, $p < 0,05$). Установлена связь перинатального программирования и низкого веса при рождении с повышением диастолического АД ($r=0,23$, $p < 0,05$).

Особое значение имеет анализ индивидуального накопления факторов риска. Для оценки индивидуального накопления факторов риска мы учитывали факторы: наследственность; патологическое течение беременности у матери; вес при рождении менее 3 кг; перинатальная патология ЦНС; избыточная масса тела (ИМТ более 85 перцентиля для определенного возраста и пола); курение родителей; курение ребенка; тревожный тип личности ребенка (перепады настроения, плаксивость, раздражительность, тревожность); нарушение режима дня; низкая физическая активность; неполная семья; материальные условия семьи ниже среднего. Анализируя индивидуальное накопление факторов риска АГ среди детей основной группы, мы обнаружили, что подавляющее число обследованных детей с АГ имели сочетание четырех и более факторов риска и это достоверно выше, чем у лиц группы контроля (рис. 2). В среднем у пациентов основной группы наблюдалось 6 факторов риска, у детей контрольной группы - 3,5 ($p < 0,0001$).

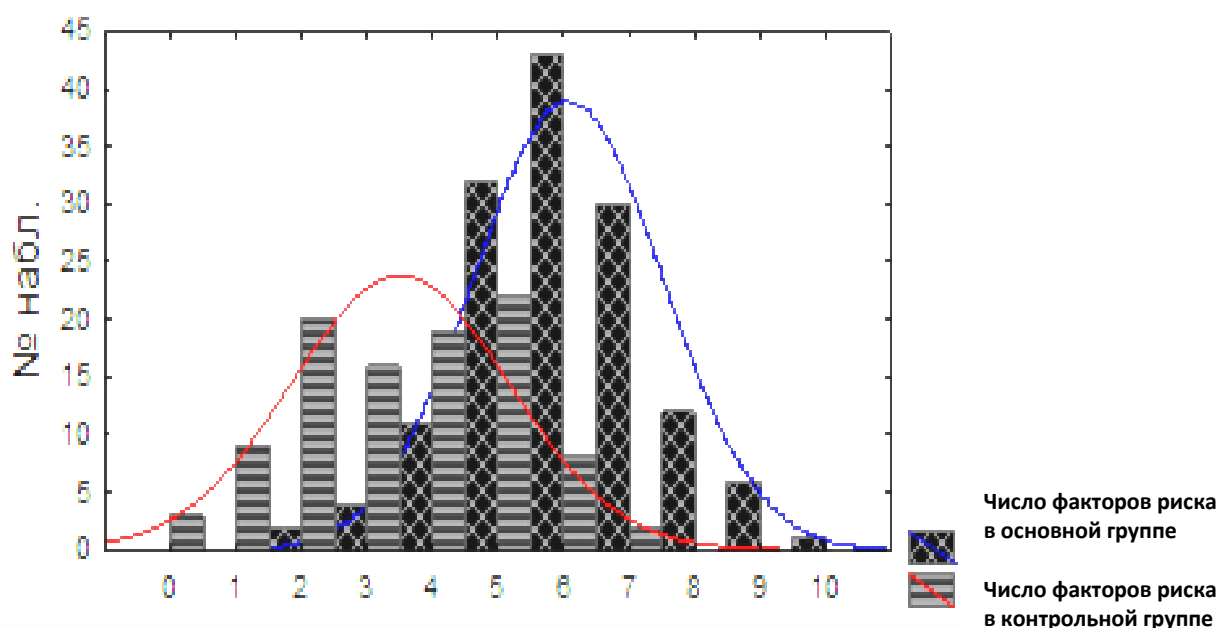


Рисунок 2 – Индивидуальное накопление факторов риска АГ в сравниваемых группах.

При выполнении исследования нами показано, что чем меньше возраст ребенка, тем большее значение в развитии заболевания имеют такие факторы, как патологическое течение беременности у матери (отягощенный акушерский анамнез, угрозы прерывания беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, гестоз), избыточная масса тела, и особенности реагирования пациента на стрессовую ситуацию (рис. 3). В старшем возрасте на первый план выступает влияние факторов внешней среды и, прежде всего, несоблюдение ребенком режима дня, длительное пребывание за экраном компьютера и/или телевизора, нарушение режима сна и бодрствования. Полученные результаты позволяют более правильно расставить акценты при проведении профилактических мероприятий в разные возрастные периоды детства.

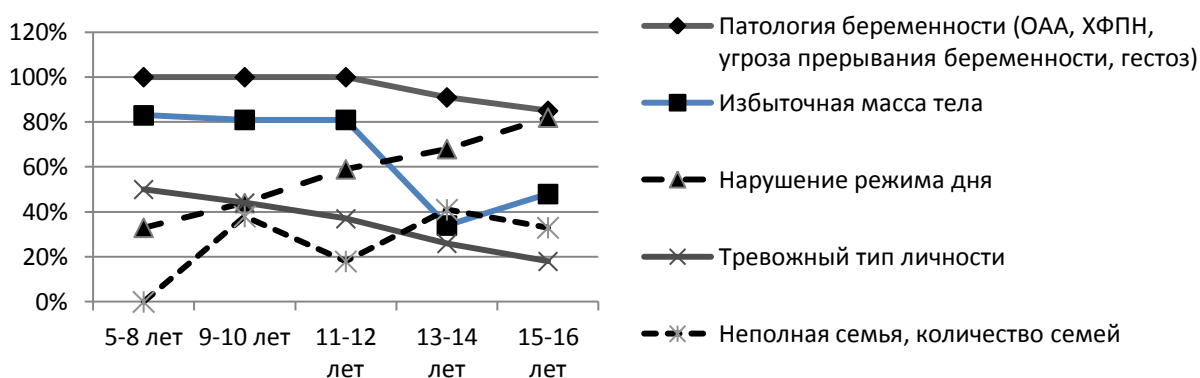


Рисунок 3 – Частота регистрации факторов риска у детей с АГ в зависимости от возраста.

Выявлена положительная взаимосвязь индивидуального накопления факторов риска с индексом массы тела ($r=0,39$, $p<0,05$), уровнем систолического АД при проведении СМАД ($r=0,18$, $p<0,05$), а также ММЛЖ ($r=0,21$, $p<0,05$) и ИММЛЖ ($r=0,19$, $p<0,05$). Таким образом, индивидуальное накопление факторов риска играет важную роль в повышении АД у детей и, следовательно, развитии гипертрофии миокарда левого желудочка.

Для анализа клинико-функциональных особенностей течения заболевания все пациенты с АГ были разделены на 2 подгруппы: первая подгруппа – дети с повышением АД до I степени ($n = 77$; 55%) и вторая подгруппа – дети с АГ II степени ($n = 64$; 45%). У большинства детей как с первой, так и со второй степенью АГ фиксировалось изолированное повышение систолического АД (у 88% и 66% пациентов, соответственно; $p<0,05$), при этом только каждый седьмой ребенок из первой подгруппы и каждый восьмой пациент из второй подгруппы могли указать причину повышения АД (68% и 78%, соответственно; $p<0,05$). У трети детей со второй степенью АГ наблюдался смешанный (систола-диастолический) тип АГ, что достоверно чаще, чем у детей из первой

подгруппы. Среди причин, приводящих к повышению АД, дети первой подгруппы достоверно чаще отмечали стресс, переутомление и физические нагрузки, чем дети второй подгруппы; $p < 0,05$. У детей с первой степенью АГ фиксировались подъемы АД в среднем до четырех раз в неделю, и только у каждого третьего ребенка отмечалось высокое давление ежедневно при проведении самоконтроля. Дети со второй степенью АГ достоверно чаще наблюдали подъемы АД в течение недели, при этом более половины детей второй группы жаловались на подъемы АД ежедневно (в среднем до 5 раз в неделю). Возраст дебюта заболевания и средняя длительность заболевания достоверно не различались в сравниваемых подгруппах.

Клинически у трети детей в обеих подгруппах заболевание протекало бессимптомно (у 25 и 30% детей), или основные клинические проявления были неспецифичны (у 75% в первой подгруппе и у 70% детей во второй подгруппе АГ проявлялась головными болями различной локализации).

При осмотре пациентов (табл. 1), дети двух подгрупп с АГ и лица контрольной группы достоверно различались по антропометрическим показателям, в сторону повышения весо-ростовых показателей у детей с АГ ($p < 0,05$). Только у трети детей с АГ фиксировалась нормальная масса тела, у 32% отмечался избыток массы тела и у 34% детей было диагностировано ожирение. В контрольной группе избыток массы тела выявлен только у 8% детей, что достоверно реже, чем у детей с АГ. Индекс Кердо у детей сравниваемых групп достоверно не различался и имел отрицательные значения, что отражало повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы или ваготонию.

При проведении СМАД у детей как с АГ первой степени, так и второй степени, фиксировались показатели систолического и диастолического дневного, ночного и суточного АД достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Индекс времени систолического АД как за 24 часа, так и отдельно для каждого времени суток, при АГ второй степени был достоверно больше, чем при АГ первой степени, и у 77% пациентов был характерен для стабильной АГ. Лабильная АГ наблюдалась у 42% детей с первой степенью повышения АД и лишь у 17% детей второй подгруппы. У 10% детей с первой степенью и у 6% пациентов со второй степенью АГ выявлена «гипертензия белого халата». При анализе суточного профиля САД установлено, что при АГ I и II степени, а также в группе контроля преобладали «dippers» (составляли 62%, 66 % и 72% соответственно). Недостаточное снижение АД в ночное время наблюдалось почти у трети детей с различными степенями АГ. Избыточное снижение АД в ночное время выявлено у 6% детей с I степенью АГ и у 2% пациентов со II

степенью АГ ($p < 0,05$). Тип «night-peakers» зафиксирован у 2 детей (3%) с АГ I степени и у 4 пациентов (6%) со II степенью повышения АД.

Таблица 1 – Данные объективного осмотра детей в сравниваемых группах

Клинические проявления	Артериальная гипертензия		Контрольная группа n = 99
	степень I	степень II	
	n = 77	n = 64	
Возраст, лет	14,2 ± 2,7	14,8 ± 2,0	14,8 ± 2,3
Рост, м	170,4 ± 16,2*	171,6 ± 14,0**	166,0 ± 12,2
Вес, кг	74,1 ± 20,9*	79,1 ± 21,9**	54,5 ± 11,2
ИМТ, кг/м ²	25,3 ± 4,9*	26,6 ± 5,9**	19,5 ± 2,5
Нормальная масса тела, абс. (%)	26 (34%)*	20 (31%)**	91 (92%)
Избыточная масса тела, абс. (%)	25 (32%)*	23 (36%)**	8 (8%)
Ожирение, абс. (%)	26 (34%)*	21 (33%)**	0
Среднее САД, мм. рт. ст.	136,9 ± 7,6* [#]	149,8 ± 6,7** [#]	109,2 ± 2,7
Среднее ДАД, мм. рт. ст.	75,4 ± 6,9* [#]	79,9 ± 9,6** [#]	67,4 ± 9,3
ЧСС лежа, уд/мин	75,7 ± 12,8*	79,5 ± 15,5**	68,2 ± 12,5
ЧСС стоя, уд/мин	94,6 ± 12,5*	96,6 ± 14,4**	81,8 ± 13,7
Индекс Кердо	-2,23 ± 19,58	-0,85 ± 28,43	-0,56 ± 22,65
Кожные проявления ВСД, %	31 (40%)*	20 (31%)**	17 (17%)
Стрии, %	11 (14%)*	9 (14%)**	1 (1%)

Примечание: *-р <0,05 различия достоверны при сравнении детей с АГ 1 степени и лицами контрольной группы; **-р <0,05 различия достоверны при сравнении детей с АГ 2 степени и лицами контрольной группы; # р <0,05 - различия достоверны при сравнении детей с 1 и 2 степенями АГ

При проведении Эхо-КГ (табл. 2) нами установлено, что дети с АГ имеют достоверно более высокие количественные показатели, отражающие состояние размеров и функции левого желудочка по сравнению с лицами из группы контроля ($p < 0,05$). У детей с АГ показатель ИММЛЖ (г/м^{2,7}) не зависел от степени повышения АД и достоверно превышал значение у лиц из группы контроля ($p < 0,05$). У 15% детей с АГ (17% детей при первой степени и у 12% при второй степени повышения АД) была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка. Самым частым типом изменения геометрии сердца являлось концентрическое ремоделирование как у детей с первой, так и с второй степенью повышения АД. Концентрическая и эксцентрическая формы гипертрофии ЛЖ у детей с АГ первой степени выявлялись примерно с одинаковой частотой (у 9% и 8% детей соответственно), при второй степени повышения АД эксцентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдалась у 9% детей, и лишь у 3% пациентов выявлено развитие концентрической формы (рис. 5). Поражение сердца, как органа-мишени, развивалось у детей со стабильным типом АГ в дневные часы, при этом индекс времени у детей с гипертрофией

ЛЖ составил в среднем 70,5%, что на 13,4% больше, чем в группе детей без поражения сердца ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Характеристика количественных параметров Эхо-КГ, $M \pm SD$

Показатель	Артериальная гипертензия		Контрольная группа n = 99
	степень I	степень II	
	n = 77	n = 64	
КДР ЛЖ, см	4,87 ± 0,47*	4,93 ± 0,48**	4,57 ± 0,41
КСР ЛЖ, см	3,06 ± 0,33*	3,08 ± 0,33**	2,90 ± 0,29
Фракция выброса ЛЖ, %	67,16 ± 2,82*	67,94 ± 2,82**	66,36 ± 2,81
ЗСЛЖ, см	0,83 ± 0,09*	0,83 ± 0,08**	0,72 ± 0,09
МЖП, см	0,82 ± 0,09*	0,83 ± 0,10**	0,73 ± 0,10
КДО ЛЖ, мл	112,77 ± 24,09*	116,16 ± 24,57**	96,94 ± 19,99
КСО ЛЖ, мл	37,32 ± 9,60*	37,46 ± 10,69**	32,77 ± 8,38
ММЛЖ, г	142,45 ± 37,27*	146,08 ± 36,44**	91,11 ± 28,35
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	33,39 ± 5,81*	33,79 ± 7,72**	22,92 ± 5,31
Фракция укорочения ЛЖ, %	37,29 ± 2,13*	37,69 ± 1,92**	36,54 ± 3,30
ОТС, ед.	0,34 ± 0,03*	0,33 ± 0,02**	0,32 ± 0,02

Примечание: *- $p < 0,05$ различия достоверны при сравнении детей с АГ 1 степени и лицами контрольной группы; **- $p < 0,05$ различия достоверны при сравнении детей с АГ 2 степени и лицами контрольной группы.

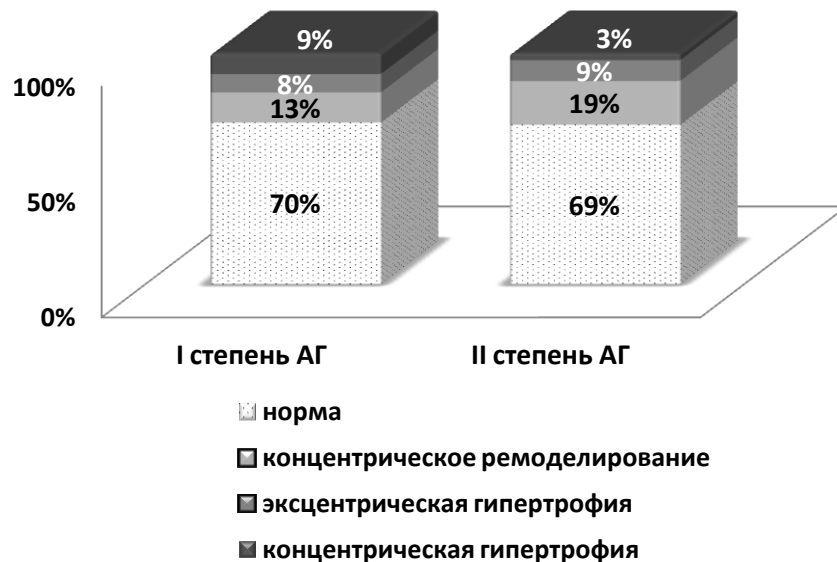


Рисунок 5 – Варианты ремоделирования сердца в зависимости от степени повышения АД.

При анализе результатов велоэргометрии выявлено достоверное увеличение частоты гипертонической реакции на физическую нагрузку и снижение коронарного резерва сердца в группе детей с АГ при сохранении хорошей

физической работоспособности. Наиболее выраженные нарушения реактивности системы кровообращения наблюдались у пациентов со второй степенью АГ, у которых при велоэргометрии выявлялось более медленное восстановление АД после нагрузки: высокое давление после 6-ой минуты восстановительного периода сохранялось у каждого четвертого ребенка с АГ второй степени и только у 5 % детей с АГ первой степени и у 2% детей в группе контроля. Также нами отмечено достоверное снижение объема выполненной работы при пересчете на килограмм массы тела у пациентов со второй степенью АГ, в сравнении с лицами контрольной группы ($69,2 \pm 24,7$ кгм/мин и $73,5 \pm 34,7$ кгм/мин, соответственно). Нормотоническая реакция на физическую нагрузку выявлена только у трети детей с АГ, что достоверно реже, чем в контрольной группе. Наличие гипертонической реакции зафиксировано у 62% детей с АГ I степени и у 68% детей с АГ II степени. Дистонический тип реакции АД на физическую нагрузку наблюдался только у одного ребенка с АГ первой степени и не отмечался в других группах обследованных.

Один из этапов научной работы включал оценку частоты встречаемости и связь полиморфизмов генов-кандидатов с ранним дебютом АГ. При проведении множественного регрессионного анализа нами установлено, что роль генетических полиморфизмов и их сочетаний в повышении АД у детей достигает 46%, в остальном проценте случаев к развитию заболевания приводят неблагоприятные эндогенные и средовые факторы. Наблюдаемое распределение вариантов генотипов генов ADD1, AGT, AGTR1, CYP11B2, GNB3, NOS3 соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга как в группе контроля, так и в основной группе. Для полиморфизма G1675A гена AGTR2 отсутствовало соответствие распределению генотипов при равновесии Харди-Вайнберга в основной группе.

Анализ распределения изученных генных вариантов показал преобладание полиморфных аллелей С-344Т гена альдостеронсинтетазы (CYP11B2) среди детей основной группы, $p < 0,05$ (рис. 6). Каждый третий ребенок с АГ являлся носителем гомозиготного варианта ТТ, а в контрольной группе только каждый десятый ребенок (31% и 10% соответственно). Гетерозиготы СТ встречались с одинаковой частотой в исследуемых группах и составили половину обследованных детей (50% в основной и 53% в контрольной группе). Частота встречаемости Т-аллеля полиморфизма С-344Т гена CYP11B2 у детей с АГ была равна 56%, что достоверно чаще, чем в контрольной группе (37%); $p < 0,05$. Нами выявлена ассоциация данного полиморфизма с АГ у детей не только при аддитивной модели наследования ($OR = 4,14$, $95\%CI = 1,10-15,54$, $p = 0,01$), но и при рецессивной ($OR = 4,14$, $95\%CI = 1,10-15,54$, $p = 0,03$) и мультипликативной ($OR = 2,24$, $95\%CI = 1,17-4,29$, $p = 0,01$). Также установлена

достоверная связь полиморфизма С344Т гена СYP11В2 с ИМТ ($r = 0,27$, $p < 0,05$), уровнем диастолического АД при 24 часовом измерении ($r = - 0,29$, $p < 0,05$) и в дневные часы при проведении СМАД ($r = - 0,27$, $p < 0,05$), индивидуальным накоплением факторов риска ($r = 0,27$, $p < 0,05$). Лица с АГ, гомозиготные по С-аллелю, имели ИМТ достоверно ниже, чем гомозиготы ТТ ($21,4 \pm 2,2$ кг/м² и $26,2 \pm 5,0$ кг/м², соответственно).

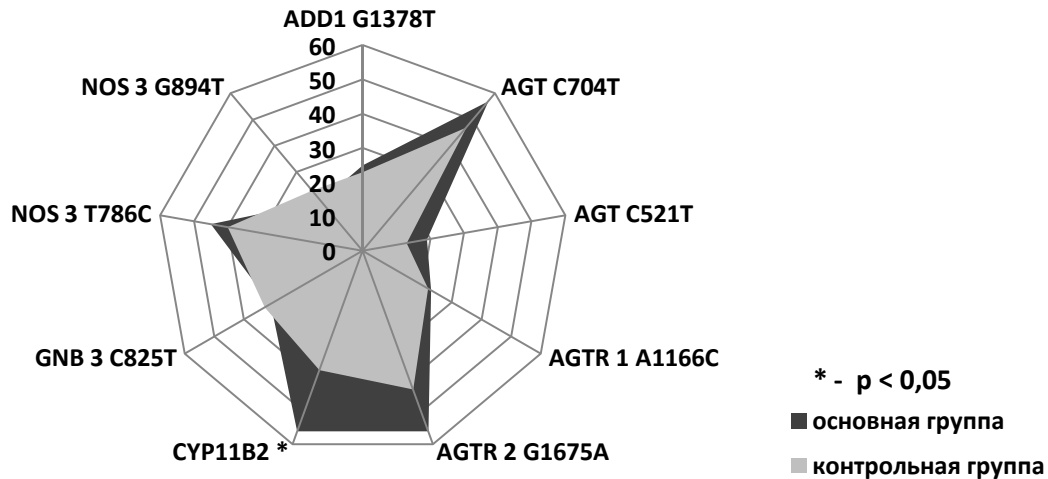


Рисунок 6 – Распределение частотности генетических полиморфизмов у сравниваемых групп детей.

Рецессивная модель наследования полиморфизма G1675A гена рецептора ангиотензина II 2-го типа (AGTR2) также ассоциировалась с риском развития АГ у детей ($OR = 2,75$, $95\% CI = 1,04-7,25$, $p = 0,04$), в то время как аддитивная, доминантная и мультипликативная модели такой ассоциации не показали. Положительной ассоциации полиморфизмов G1378Т гена ADD1, T704С гена AGT, C521Т гена AGT, A1166С гена AGTR1, с артериальной гипертензией у детей ни по одной модели наследования получено не было.

Нами впервые была выявлена связь ТТ-генотипа полиморфизма С825Т гена G-протеин бета 3 субъединицы (GNB3), связанного с нарушением процесса липолиза в адипоцитах и формированием ожирения, с возрастом дебюта заболевания. Возраст пациентов, являющихся гомозиготами ТТ, был достоверно меньше на $3,8 \pm 2,9$ лет, чем возраст детей с вариантами СТ и СС гена GNB3. Соответственно, возраст дебюта заболевания также был раньше у лиц с генотипом ТТ, чем у детей гетерозигот СТ, и достоверно меньше, чем у пациентов с вариантом СС. Средний возраст детей, имеющих ТТ генотип гена GNB3, составил $10,0 \pm 2,0$ лет, возраст дебюта заболевания в этой группе детей был равен $8,6 \pm 1,2$ годам. В группе детей с гомозиготным СС-вариантом гена GNB3 средний возраст равнялся $13,8 \pm 3,1$ годам, возраст дебюта заболевания – $12,3 \pm 3,0$ годам.

В нашем исследовании мы провели анализ сочетаний генов, контролируемых различными звеньями патогенеза АГ. Сочетанное носительство полиморфизмов генов, контролируемых работу ренин-ангиотензиновой системы (ADD1/AGT/AGTR1/AGTR2) и гена, отвечающего за выработку альдостерона (CYP11B2) достоверно чаще встречалось у больных, нежели в контрольной группе (76% и 63% соответственно, $p < 0,0002$). При анализе выявлено достоверное повышение риска формирования АГ в детском возрасте (в 1,6 раза) при наличии сочетания полиморфизмов генов, отвечающих за солевой обмен в организме (ADD1, CYP11B2) с полиморфизмами генов, участвующих в регуляции ренин-ангиотензинового каскада (AGT, AGTR1, AGTR2) и полиморфизмами генов, регулирующих липолиз и вазодилатацию (GNB3, NOS3); RR, 1,6; 95%CI, 1,1-2,3; $p = 0,01$.

Нами обнаружен ряд ассоциаций генетических полиморфизмов с данными клинико-генеалогического исследования. Такие ассоциации были отмечены в отношении генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ADD1, AGT, AGTR2, CYP11B2), и гена нитрооксидсинтазы (T786C гена NOS3) (табл. 3).

Установлена положительная взаимосвязь полиморфизма G1378T гена ADD1 с перинатальным поражением ЦНС (ППЦНС) в анамнезе у детей. Оказалось, что у детей и подростков с АГ, имеющих в анамнезе ППЦНС, отмечается достоверное увеличение частоты генотипов GT и TT полиморфизма G1378T гена ADD1 ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что носительство T-аллеля полиморфизма G1378T гена ADD1 может способствовать развитию АГ у детей, перенесших ППЦНС на протяжении первого года жизни.

Анализ распределения генотипов полиморфизма T704C гена AGT в зависимости от действующих факторов риска показал положительное влияние нарушения режима дня на формирование АГ у детей с генотипом CC ($p = 0,04$).

При анализе частоты распределения генотипов полиморфизм C521T гена AGT в зависимости от наличия избыточной массы тела выяснилось, что в группе детей с нормальным весом имеется достоверное увеличение частоты генотипов CT и TT ($p = 0,04$). Полученная закономерность позволяет предположить, что у детей при нормальной массе тела важную роль в формировании АГ играет полиморфизм C521T гена AGT.

Нами установлено, что в группе детей с АГ, рожденных от матерей, беременность которых сопровождалась хронической фетоплацентарной недостаточностью, угрозой прерывания, гестозом и/или повышением АД, имеется достоверное увеличение (по сравнению с детьми с АГ от матерей без патологии беременности) частоты генотипов GA, AA полиморфизма G1675A гена AGTR2 и генотипов CT, TT полиморфизма T786C гена NOS3 ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство A-аллеля

полиморфизма G1675A гена AGTR2 и T-аллеля полиморфизма T786C гена NOS3 может способствовать развитию АГ у детей, матери которых страдали токсикозом во время беременности.

Таблица 3 – Частота встречаемости полиморфизмов кандидатных генов артериальной гипертензии в зависимости от воздействия факторов риска среди детей с АГ, абс. (%)

Факторы риска	n	Генотип			p
		GG	GT	TT	
<i>G1378T гена ADD1</i>					
ППЦНС в анамнезе:	54				0,02*
- присутствует	44	22 (50%)	18 (41%)	4 (9%)	
- отсутствует	10	9 (90%)	1 (10%)	0	
<i>T704C гена AGT</i>					
Нарушение режима дня:	54				0,04*
- присутствует	27	2 (7%)	14 (52%)	11 (41%)	
- отсутствует	27	7 (26%)	14 (52%)	6 (22%)	
<i>C521T гена AGT</i>					
Избыточная масса тела:	54				0,04*
- присутствует	40	28 (70%)	12 (30%)	0	
- отсутствует	14	7 (50%)	5 (36%)	2 (14%)	
<i>G1675A гена AGTR2</i>					
Патология беременности:	54				0,03*
- присутствует	51	18 (35%)	6 (12%)	27 (53%)	
- отсутствует	3	3 (100%)	0	0	
<i>C344T гена CYP11B2</i>					
Пассивное курение:	54				0,04*
- присутствует	31	3 (10%)	16 (52%)	12 (39%)	
- отсутствует	23	7 (30%)	11 (47%)	5 (22%)	
Избыточная масса тела:	54				0,03*
- присутствует	40	4 (10%)	22 (55%)	14 (35%)	
- отсутствует	14	6 (43%)	5 (36%)	3 (21%)	
<i>T786C гена NOS3</i>					
Патология беременности:	54				0,01*
- присутствует	51	11 (21%)	31 (61%)	9 (18%)	
- отсутствует	3	3 (100%)	0	0	

Примечание: *-p <0,05 различия достоверны при сравнении групп

Положительная взаимосвязь носительства генотипов СТ, ТТ полиморфизма С344Т гена СYP11В2 получена с пассивным курением и избыточной массой тела.

Нами отмечено соответствие генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития АГ у родителей и детей. Чаще всего по наследству «передавались» полиморфизмы генов AGTR2, СYP11В2 и полиморфизм Т704С гена АGТ (100%, 89% и 87% соответственно). Трансляция

полиморфизмов T786C и G984T гена NOS3 от родителей детям зафиксирована только у 63% и 67% детей соответственно. Передачи по наследству полиморфизма C521T гена AGT зафиксировано не было.

В ходе выполнения исследования для построения правила прогноза нами проведен пошаговый дискриминантный анализ и выявлены маркеры раннего дебюта АГ. В анализ были включены следующие признаки: отягощенная наследственность по АГ; патология беременности (отягощенный акушерский анамнез, хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, гестоз); вес при рождении менее 3 кг; ППЦНС в анамнезе; пассивное и активное курение; нарушение режима дня; тревожный тип личности ребенка; неполная семья; материальные условия семьи; избыточная масса тела; индивидуальное накопление факторов риска; полиморфные варианты 9 генов-кандидатов, а также их комбинации: CYP11B2 + GNB3, ADD1/AGT/AGTR + CYP11B2 + GNB3 + NOS3; число полиморфных генов на одного ребенка. Алгоритм расчетов включал формирование двух выборок пациентов: обучающей и тестовой.

В результате проведенного анализа была определена разделяющая функция. В нее вошло 17 показателей, характеризующих анамнестические, клинические и генетические параметры (табл. 4).

Эффективность полученной в результате пошагового дискриминантного анализа модели прогноза в целом составила 97% ($p < 0,05$). Разработанный метод позволяет с вероятностью 96% определить принадлежность анализируемого случая к группе риска формирования АГ в детском возрасте (чувствительность алгоритма распознавания), с вероятностью 100% - отсутствие риска раннего дебюта АГ (специфичность алгоритма распознавания).

Разработанная нами модель требует обязательного анализа полиморфизмов кандидатных генов, что связано с дополнительными финансовыми затратами и это может ограничивать ее использование. Для более широкого применения с целью выявления риска развития АГ в повседневной практике врача-педиатра мы разработали скрининг модель, позволяющую выявить группу детей с высоким риском развития АГ и основанную на учете только классических факторов риска. В результате проведенного анализа была определена разделяющая функция. В нее вошло 7 показателей, характеризующих анамнестические и клинические параметры: избыточная масса тела; курение ребенка; курение родителей; вес при рождении менее 3 кг; ППЦНС в анамнезе; неблагоприятные материальные условия семьи (удовлетворительные, неудовлетворительные); тревожный тип личности ребенка. Эффективность полученной в результате пошагового дискриминантного анализа модели прогноза в целом составила 100% ($p < 0,05$). Разработанный метод позволяет с

вероятностью 100% определить принадлежность анализируемого случая к группе риска формирования АГ в детском возрасте (чувствительность алгоритма распознавания), с вероятностью 100% - отсутствие риска раннего дебюта АГ (специфичность алгоритма распознавания).

Таблица 4 – Рейтинг информативности факторов риска развития АГ у детей

Признак	Значение лямбды Уилкса	р
Избыточная масса тела	0,552	< 0,001
Индивидуальное накопление факторов риска	0,333	0,001
Отягощенная наследственность по АГ	0,352	< 0,001
Носительство Т-аллеля 894 гена NOS3	0,298	0,05
Патология беременности	0,322	0,004
ППЦНС в анамнезе	0,366	< 0,001
Неблагоприятные материальные условия семьи	0,350	< 0,001
Вес при рождении менее 3 кг	0,351	< 0,001
Неполная семья	0,345	< 0,001
Курение ребенка	0,323	0,004
Курение родителей	0,326	0,003
Носительство С-аллеля 1166 гена AGTR1	0,294	0,08
Комбинированное носительство полиморфизмов генов CYP11B2 + GNB3	0,316	0,009
Носительство Т-аллеля 344 гена CYP11B2	0,301	0,04
Носительство Т-аллеля 825 гена GNB3	0,295	0,07
Нарушение режима дня	0,304	0,03
Тревожный тип личности ребенка	0,295	0,07

Полученные модели были проверены на тестовых выборках. Скрининговая модель оказалась менее эффективной (83%), чем модель, учитывающая генетические полиморфизмы (90%), но она может быть использована на более широкой популяции.

На основании полученных данных на платформе программы Microsoft Office Excel нами было разработано два приложения, позволяющих автоматически оценить риск развития АГ у ребенка (с использованием молекулярно-генетического тестирования и скрининг).

На заключительном этапе исследования мы оценили эффективность лечения АГ у детей. По данным нашего исследования к концу первого года лечения целевое систолическое АД было достигнуто только у 27% пациентов, через два года от начала лечения – у 29% детей и через три года – у 43% детей.

В связи низкой эффективностью гипотензивной терапии нами был предложен способ подбора медикаментозной моно- и комбинированной терапии у детей на

основании принципов персонализированной медицины и фармакогенетики. У 40 детей при неэффективности немедикаментозного лечения и/или ранее проводимой медикаментозной терапии мы назначали медикаментозную гипотензивную терапию с учетом выявленных генетических полиморфизмов. Назначение медикаментозной терапии проводилось в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр), но выбор препарата производился не эмпирически, а на основании выявленных генов-маркеров по схеме, представленной на рисунке 7, где обозначены точки приложения кандидатных генов и гипотензивных препаратов.

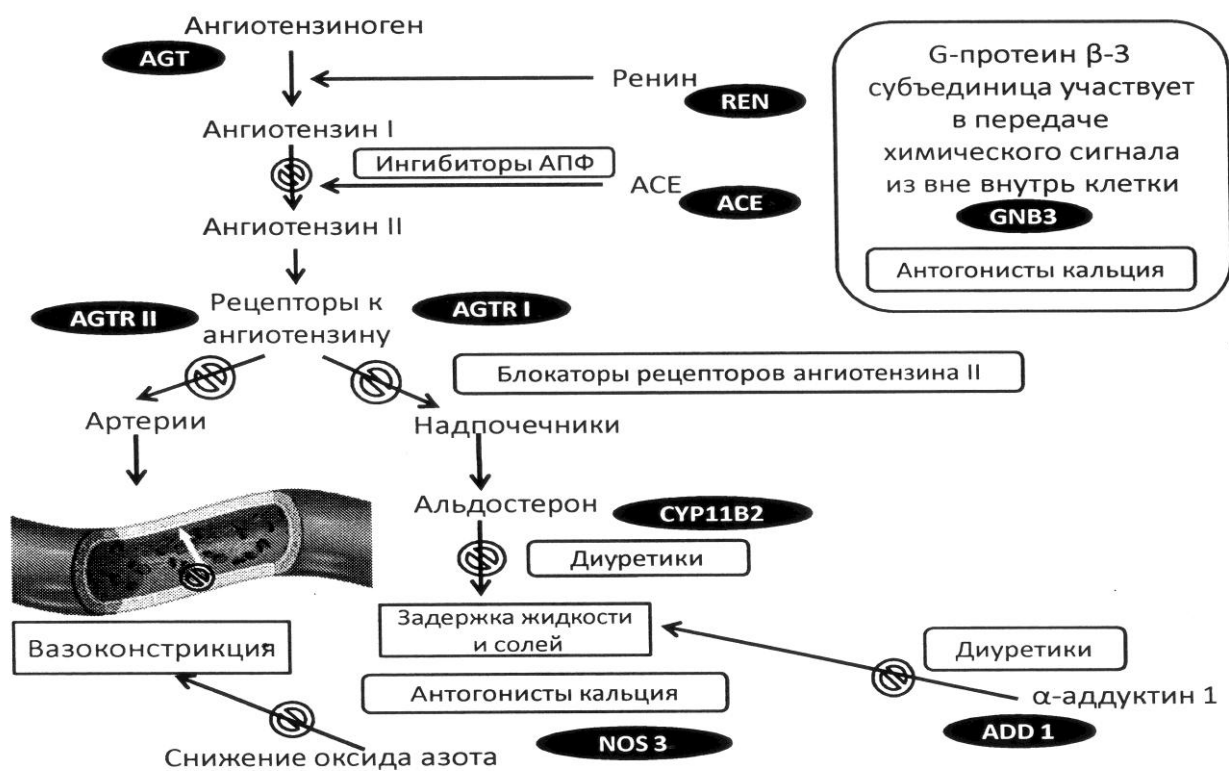


Рисунок 7 – Генетические полиморфизмы и точки приложения гипотензивных препаратов.

При контрольном исследовании на фоне терапии, назначенной с учетом выявленных генетических полиморфизмов, отмечалась достоверная положительная динамика всех показателей СМАД ($p < 0,05$). Снижение индекса времени систолического АД при 24-часовом измерении составило в среднем 41%, что достоверно больше, чем при эмпирическом подборе терапии (максимальное снижение через три года от начала лечения 21%), $p < 0,05$. Целевой уровень АД, на фоне подбора терапии с учетом генетических полиморфизмов, был достигнут у 62% пациентов, что достоверно больше, чем при эмпирическом подборе терапии (максимально 43%); $p = 0,008$.

ВЫВОДЫ

1. У детей с АГ достоверно чаще, чем в контрольной группе, регистрируются наследственные, перинатальные и средовые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: отягощенная наследственность – 94%; патологическое течение беременности (ОАА, угрозы прерывания, гестоз, повышение АД, ХФПН) – 93%; перинатальное поражение ЦНС – 72%; избыточная масса тела – 67%; нарушение режима дня – 64%; пассивное курение – 52%.

2. Ранний дебют АГ реализуется в 12 раз чаще при индивидуальном накоплении факторов риска: избыточная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ, перинатальное поражение ЦНС в анамнезе, патологическое течение беременности у матери и курение родителей (RR, 11,9; 95% CI: 1,6-88,2; $p=0,01$).

3. Для детей характерна изолированная стабильная систолическая АГ независимо от степени повышения АД с развитием тяжелой формы у 45% больных. Концентрическое ремоделирование камер сердца наблюдалось у 16% детей, а гипертрофия сердца - у 15% пациентов с АГ. Чем младше был возраст ребенка на фоне стойкого повышения АД, тем чаще регистрировалась гипертрофия миокарда ($p<0,05$).

4. Наиболее ранний дебют АГ в возрасте $8,6\pm 1,2$ года наблюдался у детей-носителей генотипа ТТ полиморфизма С825Т гена G-протеин бета 3 субъединицы (GNB3). Дети, страдающие АГ, чаще всего наследуют от родителей полиморфизмы генов AGTR2, CYP11B2 и T704C гена AGT (в 100%, 89% и 87% случаев, соответственно), связанные с функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

5. Артериальная гипертензия у детей ассоциирована с полиморфизмами: С-344Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2), G1675A гена рецептора ангиотензина II 2-го типа (AGTR2), С825Т гена G-протеин бета 3 субъединицы (GNB3). Для 76% детей с АГ характерно носительство ген-генных сочетаний, контролирующих работу ренин-ангиотензиновой системы (ADD1/AGT/AGTR1/AGTR2) и гена, отвечающего за выработку альдостерона (CYP11B2).

6. Разработанный способ прогнозирования раннего дебюта АГ, основанный на анализе факторов риска, позволяет с валидностью 97% выявлять среди детей группу высокого риска, и своевременно проводить индивидуальные профилактические мероприятия.

7. Назначение персонализированной гипотензивной терапии с учетом выявленных генетических полиморфизмов способствует достижению целевого

уровня АД у 62% пациентов, что достоверно выше, чем при эмпирическом подборе терапии, $p=0,008$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При наличии анамнестических, клинических факторов риска у ребенка педиатрам, врачам школьно-дошкольных отделений, детским кардиологам, спортивным врачам, детским неврологам и врачам общей практики целесообразно проводить генетическое тестирование на гены-кандидаты, ассоциированные с риском развития АГ. На основе идентификации индивидуального спектра факторов риска и генетических полиморфизмов рекомендуется определить риск раннего дебюта заболевания в детском возрасте. Приложения на платформе программы Microsoft Office Excel, позволяют автоматически рассчитать степень индивидуального риска раннего дебюта АГ у ребенка.

При выявлении пациента с высоким риском раннего дебюта АГ, но нормальным уровнем АД, врачу-педиатру, детскому кардиологу, детскому эндокринологу, детскому неврологу и врачу общей практики необходимо проводить коррекцию факторов риска при индивидуальной работе с семьей и внедрять принципы здорового образа жизни, а также контролировать уровень АД с периодичностью 1 раз в три месяца.

Дети и подростки с высоким риском развития АГ и повышенным АД подлежат комплексному обследованию с целью исключения вторичной (симптоматической) АГ и выявления поражения сердца.

Назначение гипотензивной терапии следует проводить в соответствии с принципами, указанными в российских рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр). В случае резистентной формы АГ необходимо подбирать препараты с учетом выявленных генетических полиморфизмов. Предложенный нами способ предусматривает поэтапное назначение гипотензивной терапии: в начале назначается препарат, патогенетически связанный с одним из выявленных полиморфизмов в гомозиготной форме; при неэффективности монотерапии подключается дополнительно еще один препарат, связанный с другими полиморфизмами. Максимально возможная комбинация включает три препарата. Рекомендуемая группа гипотензивных препаратов при выявлении полиморфизмов G1378T ADD1 и C-344T CYP11B2 - тиазидные диуретики (индапамид, гидрохлоротиазид); при T704C AGT, C521T AGT, A1166C AGTR1, G1675A AGTR2 - ингибиторы АПФ / БРА (эналаприл / лозартан); при C825T GNB3, T786C NOS3, G894T NOS3 - антагонисты кальция (амлодипин).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аверьянов О.Ю. Вегето-сосудистая дисфункция у детей подросткового возраста, возможности диагностики и лечения в условиях дневного стационара / О.Ю. Аверьянов, О.В. Самарина // Вестник Уральской государственной медицинской академии.- 2009.- Вып. 19.- С. 84-87.
2. Клинические особенности течения синкопальных состояний у детей / О.В. Самарина, О.П. Ковтун, Ю.А. Трунова [и др.] // Вестник УГМА.- 2011.- Вып. 23.- С. 34-37.
3. Анамнестические факторы риска, определяющие течение артериальной гипертензии у детей и подростков / О.П. Ковтун, О.В. Самарина, Ю.А. Трунова [и др.] // Вестник УГМА.- 2012.- Вып. 25.- С. 70-73.
4. Самарина О.В. Связь степени выраженности наследственной отягощенности с показателями суточного мониторирования артериального давления у детей с артериальной гипертензией / О.В. Самарина // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2012».- 2012.- С. 131.
5. Самарина О.В. Роль семьи в формировании артериальной гипертензии у детей / О.В. Самарина // **Украинский научно-медицинский молодежный журнал**.- 2012 г.- № 3. - С. 288-289.
6. Самарина О.В. Артериальная гипертензия у детей – частота встречаемости, факторы риска и поражение органов-мишеней / О.В. Самарина, О.П. Ковтун // Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении».- 2012.- № 2 (16).- С. 38-44.
7. Самарина О.В. Генетический риск развития артериальной гипертензии у детей / О.В. Самарина // **Вестник РГМУ**.- 2013 г.- № 1.- С. 330-331.
8. Самарина О.В. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей / О.В. Самарина, О.П. Ковтун, Ю.А. Трунова // **Российский кардиологический журнал**.- 2013.- № 2 (100), приложение 2.- С. 105-106.
9. Анализ генетической предрасположенности к артериальной гипертензии у детей / О.В. Самарина, О.П. Ковтун, Ю.А. Трунова [и др.] // Сборник тезисов к IV международному конгрессу «Кардиология на перекрестке наук».- 2013.- С. 240.
10. Samarina O. Analysis of polymorphisms in genes associated with hypertension in children of Ural / O. Samarina, O. Kovtun // **Cardiology in the Young**.- 2013.- Vol. 23. Supplement 1.- P. S98.
11. Genes' condition in infants with congenital heart diseases and ischemic stroke / O. Lvova, O. Samarina, O. Kovtun [et al.] // **Cardiology in the Young**.- 2013.- Vol. 23. Supplement 1.- P. S98.
12. Samarina O. Genetic markers of early onset of arterial hypertension / O. Samarina, O. Kovtun, A. Chuykov // **Cardiology in the Young**.- 2014.- Vol. 24, Supplement 1.- P S40.
13. Samarina O. Pharmacogenetic approach in treatment of arterial hypertension in children / O. Samarina, O. Kovtun, A. Chuykov // **Cardiology in the Young**.- 2015.- Vol. 25, Supplement 1.- P. S86.
14. Устюжанина М.А. Факторы риска развития раннего атеросклероза у детей с ожирением / М.А. Устюжанина, О.П. Ковтун, О.В. Самарина // **Российский кардиологический журнал**.- 2015.- № 4 (120), приложение 1.- С. 100.

15. Ustiuzhanina M. Risk factors of early atherosclerosis in children with obesity / M. Ustiuzhanina, O. Kovtun, O. Samarina // Abstract book of ISA.- 2015.- P. 922-923.
16. Самарина О.В. Дефекты генов, кодирующих функции оксида азота / О.В. Самарина // Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика / Под ред. О.П. Ковтун.- Екатеринбург: Изд-во УГМУ Минздрава России, 2013.- С50-54.
17. Самарина О.В. Влияние индивидуального накопления факторов риска на ранний дебют артериальной гипертензии и развитие гипертрофии миокарда левого желудочка у детей / О.В. Самарина, О.П. Ковтун // **Уральский медицинский журнал**.- 2016.- №06 (139).- С. 23-31.
18. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms with obesity in essential hypertensive children and adolescents from the Urals / O. Samarina, O. Kovtun, A. Chuykov [et al.] // **Journal of Hypertension**.- 2016.- V.34.- P. e415.
19. Samarina O. Polymorphism C825T of the G protein $\beta 3$ subunit gene influences the age of onset in children with essential hypertension / O. Samarina, O. Kovtun // **Journal of Hypertension**.- 2016.- V.34.- P. e317.
20. Самарина О.В. Генетические аспекты артериальной гипертензии у детей / О.В. Самарина, О.П. Ковтун // **Медицинская наука и образование Урала**.- 2016.- №4. - С.49-53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КДО	конечно-диастолический объем левого желудочка
КДР	конечно-диастолический размер левого желудочка
КСО	конечно-систолический объем левого желудочка
КСР	конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
МЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
ОТС	относительная толщина стенок левого желудочка
ППЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
Эхо-КГ	эхокардиография
ADD1	ген α -аддуктина 1
AGT	ангиотензиноген
AGTR1	ген рецептора ангиотензина II 1-го типа
AGTR2	ген рецептора ангиотензина II 2-го типа
CI	доверительный интервал
CYP11B2	ген альдостеронсинтетазы
GNB3	ген G-протеин бета-3 субъединицы
NOS3	ген нитрооксидсинтетазы-3
OR	отношение шансов
RR	относительный риск
SD	стандартное отклонение

САМАРИНА ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ:
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАННЕГО ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ
И НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от «14» марта 2017 г.

