

Собственные и родительские предикторы высоких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у детей лиц с преждевременной коронарной болезнью сердца

М.В. КОННОВ, Л.М. ДОБОРДЖИНИДЗЕ, А.Д. ДЕЕВ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Лаборатория клинической кардиологии и Центр атеросклероза НИИ Физико-химической медицины ФМБА России

Own and parental predictors of high level of low density lipoprotein cholesterol at children of persons with «premature» coronary heart disease

M.V. KONNOV, L.M. DOBORDGINIDZE, A.D. DEEV, N.A. GRATSIANSKY

Laboratory of Clinical Cardiology and Center for Atherosclerosis, Institute of Physico-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

Цель исследования состояла в выявлении собственных и родительских характеристик, сопряженных с высоким уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у детей лиц с преждевременной коронарной болезнью сердца (ПКБС). Обследовали 282 семьи: пробандов ($n=262$, 70,1% мужчин) с ПКБС (проявилась в возрасте <55 лет [мужчины] или <60 лет [женщины]), их супругов ($n=192$, 19,2% мужчин) и родных детей пробандов ($n=372$, 55,8% мужчин) в возрасте 5—38 лет. Высокий уровень ХС ЛНП у детей 5—17 лет определяли как ≥ 90 Аго процентиля (Исследование липидных клиник, 1981), у детей 18—38 лет — $\geq 3,36$ ммоль/л. Сопряженные с ним характеристики (предикторы) отбирали с помощью логистической регрессии с поправкой на пол и возраст. Высокий уровень ХС ЛНП выявлен у 40 из 155 (25,8%) детей в возрасте 5—17 лет. Он был независимо связан с более высокими собственным индексом массы тела детей и уровнями ХС ЛНП у пробанда и супруга, некурением супруга пробанда, меньшей частотой сердечных сокращений пробанда. Высокий уровень ХС ЛНП выявлен у 85 из 217 (39,2%) детей в возрасте 18—38 лет. Он был независимо сопряжен с метаболическим синдромом у супруга пробанда, более высокими уровнями ХС ЛНП у пробанда и его супруга, меньшим ростом пробанда. Большинство выявленных ассоциаций высокого уровня ХС ЛНП у потомков первого поколения больных ПКБС, включая обратную связь с ростом и частотой сердечных сокращений у пробандов, объяснимы на основании известных фактов. Некурение одного из родителей как предиктор высокого уровня ХС ЛНП у потомков может быть как случайностью, так и отражением лучшего материального положения и, таким образом, более «атерогенного» питания некурящих в России.

Ключевые слова: холестерин липопротеинов низкой плотности; факторы риска; преждевременная коронарная болезнь сердца; семейное исследование.

Aim: to elucidate associations between high low density lipoprotein cholesterol (LDLAC) in children of persons with premature coronary heart disease (PCHD) and their own and parental characteristics. **Methods.** We examined members of 282 families: probands ($n=262$, 70.1% men) with PCHD (onset before 55 [men] or 60 [women] years), their spouses ($n=192$, 19.2% men), and children of probands ($n=372$, 55.8% men) aged 5—38 years. We defined high LDLAC in children aged 5—17 years as ≥ 90 percentile (Lipid Research Clinics Program Prevalence Study), in children aged 18—38 years $A \geq 3.36$ mmol/l. Factors related to children's high LDL were selected by logistic regression with sex and age adjustment. **Results.** High LDLAC was found in 40/155 (25.8%) children aged 5—17 years. It was independently related to non-smoking of proband's spouse, higher own body mass index (BMI), LDLAC of proband and his spouse, lower heart rate of proband. High LDLAC was revealed in 85/217 (39.2%) children aged 18—38 years. It was independently related to metabolic syndrome of parent, higher level of LDLAC of both parents, lower height of proband. **Interpretation.** Most associations of high LDLAC of offsprings of patients with PCHD including negative relation to height and heart rate of proband are plausible. Association with parental non-smoking can be result of analysis of unreliable data from small group but also reflect better economical conditions and more atherogenic nutrition of non-smokers in Russia.

Key words: low density lipoprotein cholesterol; risk factors; premature coronary heart disease; family study.

Наличие преждевременной (проявившейся в возрасте <55 лет [мужчины] или <65 лет [женщины]) коронарной болезни сердца (ПКБС) у родственников первой степени родства признано одним из основных (к сожалению, не изменяемых) факторов риска (ФР) развития атеросклероза [1]. Соответственно у детей лиц с ПКБС усилия должны быть направлены на выявление условий, способствующих формированию модифицируемых ФР. Среди этих ФР важнейшим является высокий уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Целью этой работы был поиск его собственных и родительских предикторов у детей (младшей и старшей возрастных групп) лиц с ПКБС.

Материал и методы

Определяемые параметры и критерии их оценки. В рамках программы изучения ФР в семьях лиц с ПКБС обследовали

282 семьи (показатель участия около 5%): 262 пробанда (70,1% мужчин [пробанды остальных 20 семей либо умерли до семейного обследования, либо отказались от него]) с ПКБС (проявилась в возрасте <55 лет [мужчины] или <60 лет [женщины]), их 192 супруга (19,2% мужчин) и 372 родных детей пробандов (55,8% мужчин) в возрасте 36—67, 28—67 и 5—38 лет соответственно. Среди пробандов у 23,4% имелась только стенокардия, 76,6% перенесли инфаркт миокарда. Среди супругов у 4,5% отмечены признаки КБС. Метаболический синдром выявлен у 1,6 и 13,8% детей 10—15 лет и 16—38 лет соответственно.

Учитывали следующие характеристики: потребление алкоголя, курение табака, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), уровень общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ), глюкозы в сыворотке крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и наличие сахарного диабета (СД) по критериям Американской диабетической ассоциации [2], артериальной предгипертонии (ПреАГ) и артериальной гипертонии (АГ)

© Коллектив авторов, 2011

© Кардиология, 2011

Kardiologiia 2011; 1:##—##

по критериям 4-го Доклада [3] по диагностике, оценке и лечению высокого АД Национальной образовательной программы высокого АД рабочей группы по детям и подросткам или 7-го Доклада [4] Национального объединенного комитета (у лиц 5—17 лет и ≥ 18 лет соответственно, США), метаболического синдрома (МС) по критериям Международной диабетической федерации [5] у лиц 10—15 лет или Объединенного предварительного заявления [6] у лиц ≥ 16 лет и (только у родителей) уровень образования, наличие менструаций и использование пероральных контрацептивов.

Сведения о курении, употреблении алкоголя, уровне образования, наличии менструаций и использовании пероральных контрацептивов получали при персональном опросе (предположительно пассивно курящих и некурящих анализировали вместе).

Рост измеряли ростометром с точностью до 0,1 см, массу тела (МТ) — весами с точностью до 0,1 кг (участник исследования был в легкой одежде и без обуви, 0,5 кг считали весом одежды и вычитали из полученных показателей). МТ оценивали с помощью $ИМТ = МТ (кг) / \text{рост}^2 (м)$. Выраженность абдоминального жира оценивали с помощью измерения ОТ с точностью до 0,5 см.

Систолическое АД определяли как появление ≥ 2 тонов Короткова (начало 1-й фазы), их исчезновение (начало 5-й фазы) — как диастолическое АД. АД на плечевой артерии измеряли, по меньшей мере, дважды на каждой руке. Измерения проводили в положении обследуемого сидя с помощью ртутного манометра спустя 5 мин отдыха с точностью до 2 мм рт.ст., для анализа использовали средние значения. У лиц 5—17 лет критериями ПреАГ и АГ считали средние уровни систолического и/или диастолического АД ≥ 90 -го перцентиля (с учетом пола, возраста и 3 категорий роста [≤ 25 -го, > 25 -го и < 75 -го, ≥ 75 -го перцентилей]) и/или (как у лиц ≥ 18 лет) ≥ 120 и/или 80 мм рт.ст. У лиц ≥ 18 лет, не принимающих постоянно антигипертензивные препараты, АД систолическое 120—139 и/или диастолическое 80—89 мм рт.ст. считали ПреАГ. АГ выявляли по сумме 3 критериев: 1) диагноз АГ по данным выписного эпикриза; 2) указания на постоянное лекарственное лечение АГ; 3) систолическое АД ≥ 140 и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст. при измерении АД в нашем Центре. АГ диагностировали в случае, если уровни АД на любой руке составляли систолическое ≥ 140 и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., а также при наличии > 1 из 3 критериев. ЧСС определяли по электрокардиограмме ЭКГ покоя.

Перед забором крови уточняли, соблюдался ли 12-часовой период голода. Кровь брали из локтевой вены в положении обследуемого сидя после 12 ч голода. Биохимические методы исследования изложены в опубликованной ранее работе [7].

Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле: $ХС ЛНП = \text{общий ХС} - ТГ / 2,2 - ХС ЛВП$, при условии, что уровень триглицеридов (ТГ) $< 4,52$ ммоль/л (400 мг/дл) [8].

Толерантность к глюкозе оценивали с помощью перорального теста (ПГТТ), выполнявшегося в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [9]. Признаком НТГ считали уровень глюкозы в крови 7,8—11,0 ммоль/л (140—199 мг/дл) спустя 2 ч после нагрузки глюкозой. Критерии СД были следующими: 1) диагноз СД по данным выписного эпикриза; 2) указания на лечение СД; 3) уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) и/или спустя 2 ч после нагрузки глюкозой в ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л

(200 мг/дл). Диагноз СД ставили при наличии гипергликемии, достигшей указанных диагностических уровней или наличии > 1 из 3 критериев.

Высокий уровень ХС ЛНП у детей 5—17 лет определяли как ≥ 90 -го перцентиля (Исследование липидных клиник) [10], у детей 18—38 лет — $\geq 3,36$ ммоль/л (130 мг/дл).

Статистический анализ. До оценки зависимостей высокого уровня ХС ЛНП с характеристиками для уменьшения вариабельности и подавления влияния возможных экстремальных значений (выбросов) проведено симметризованное цензурирование непрерывных переменных. Предикторы высокого уровня ХС ЛНП отбирали с поправкой на пол и возраст отдельно в 2 выборках детей: 5—17 лет и 18—38 лет. Вначале был выполнен бинарный логистический однофакторный регрессионный анализ, затем — многофакторный регрессионный анализ: полученный в ходе однофакторной регрессии набор предикторов (с $p < 0,1$) был включен в пошаговую регрессионную модель (включения и исключения) для идентификации независимых предикторов высокого уровня ХС ЛНП. Зависимости были оценены также с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Дети пробандов в возрасте 5—17 лет. Детей в возрасте 5—17 лет было 157 (61,9% мальчиков) с уровнем общего ХС от 2,82 до 7,55 (среднее \pm стандартное отклонение — $CO 4,49 \pm 0,93$; медиана 4,32 ммоль/л). Уровень ХС ЛНП определен у 155 детей, который находился в пределах от 1,22 до 5,73 (среднее \pm СО 2,83 $\pm 0,86$; медиана 2,64 ммоль/л). Уровень общего ХС был выше ≥ 90 -го и ≥ 95 -го перцентилей соответственно у 24,5 и 20,4%, уровень ХС ЛНП превышал эти показатели соответственно у 25,8 и 18,1% обследованных.

Высокий уровень ХС ЛНП (≥ 90 -го перцентиля) выявлен у 40 из 155 детей (25,8%), большинство из них (29 из 40) — лица мужского пола.

При однофакторном анализе ассоциированными ($p < 0,1$) с высоким (ЧЕМ?) оказались уровень ХС ЛНП, ИМТ, ОТ, ПреАГ/АГ, ТГ и некурение детей; уровень ХС ЛНП, ЧСС, некурение и диастолическое АД пробанда; уровень ХС ЛНП и некурение супруга пробанда (т.е. родителя-непробанда) (ТАБЛ. 1). Эти характеристики были включены в пошаговую регрессионную модель. Высокий уровень ХС ЛНП оказался независимо связан с некурением родителя-непробанда (т.е. супруга пробанда), с более высокими показателями собственных ИМТ, уровня ХС ЛНП у пробанда и его супруга, а также более низкой ЧСС пробанда. Отношение шансов (ОШ) детей курящего родителя-непробанда к детям некурящего родителя-непробанда 1,75 (при 95% доверительном интервале — ДИ — от 1,14 до 2,68; $p = 0,011$); верхнего ($\geq 20,8$ кг/м²) и нижнего ($< 17,4$ кг/м²) терцилей собственного ИМТ 6,57 (при 95% ДИ 2,03 до 21,3; $p = 0,0017$); верхнего ($\geq 4,31$ ммоль/л) и нижнего ($< 3,29$ ммоль/л) терцилей уровней ХС ЛНП у пробанда-родителя 6,17 (при 95% ДИ от 1,70 до 22,3; $p = 0,006$), верхнего ($\geq 3,78$ ммоль/л) и нижнего ($< 3,18$ ммоль/л) терцилей уровней ХС ЛНП у родителя-непробанда (3,71 при 95% ДИ 1,19 до 11,6; $p = 0,024$) и ЧСС родителя-пробанда (0,94 при 95% ДИ 0,89 до 0,99; $p = 0,011$) (ТАБЛ. 2).

β-Адреноблокаторы постоянно принимали 64,9% пробандов. ОШ иметь высокий уровень ХС ЛНП у детей пробанда,

Таблица 1. Результаты однофакторного анализа у детей 5—17 лет

Предикторы ($p < 0,1$) ХС ЛНП ≥ 90 -го перцентиля	ОШ	95% ДИ	p	РСпирмена	РСпирмена
ХС ЛНП пробанда-родителя, ммоль/л	1,71	От 1,24 до 2,35	0,0011	0,259	0,0034
собственный ИМТ, кг/м ²	1,18	От 1,05 до 1,32	0,0049	0,233	0,0038
ХС ЛНП супруга-родителя, ммоль/л	2,57	От 1,31 до 5,04	0,0060	0,201	0,027
некурение супруга-родителя	1,76	От 1,16 до 2,67	0,0085	0,269	0,0026
собственная ОТ, см	1,05	От 1,01 до 1,10	0,014	0,213	0,0087
ПреАГ или АГ	2,23	От 1,14 до 4,37	0,020	0,164	0,043
ЧСС пробанда-родителя, в мин	0,96	От 0,92 до 0,99	0,029	-0,199	0,018
некурение пробанда-родителя	1,46	От 0,99 до 2,16	0,056	0,151	0,076
Собственный уровень ТГ, ммоль/л	2,12	От 0,94 до 4,80	0,071	0,147	0,069
собственное некурение	3,15	От 0,90 до 11,0	0,073	0,145	0,073
Диастолическое АД пробанда-родителя, в мин (НЕЯСНО!!)	0,97	От 0,94 до 1,00	0,090	-0,166	0,051

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ХС — холестерин; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ПреАГ — артериальная предгипертония; АГ — артериальная гипертония; ЧСС — частота сердечных сокращений; ТГ — триглицериды; АД — артериальное давление.

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа у взрослых детей (18—38 лет)

Предикторы ($p < 0,1$) ХС ЛНП $\geq 3,36$ ммоль/л	ОШ	95% ДИ	p	РСпирмена	РСпирмена
МС супруга-родителя	3,69	От 1,70 до 8,03	0,0010	0,292	0,0006
ХС ЛНП супруга-родителя, ммоль/л	1,90	От 1,21 до 2,99	0,0054	0,267	0,0018
ХС ЛНП пробанда-родителя, ммоль/л	1,41	От 1,10 до 1,81	0,0068	0,104	0,149
Индекс массы тела супруга-родителя, кг/м ²	1,08	От 1,01 до 1,16	0,030	0,206	0,017
ОТ супруга-родителя, см	1,03	От 1,01 до 1,07	0,042	0,189	0,029
Собственное диастолическое АД, мм рт.ст.	1,03	От 1,00 до 1,06	0,056	0,168	0,014
Собственное некурение	1,25	От 0,99 до 1,56	0,058	0,131	0,055
Собственная ПреАГ/АГ	1,47	От 0,97 до 2,32	0,070	0,117	0,086
Собственный уровень ТГ, ммоль/л	1,54	От 0,96 до 2,48	0,074	0,132	0,054
ПреАГ/АГ супруга-родителя	1,56	От 0,95 до 2,55	0,080	0,149	0,085
Рост пробанда-родителя, см	0,96	От 0,92 до 1,01	0,089	-0,144	0,041

Примечание. МС — метаболический синдром.

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа

Независимые предикторы ХС ЛНП ≥ 90 -го перцентиля у детей 5—17 лет	ОШ	95% ДИ	p
Собственный ИМТ, кг/м ² : 3-й терциль ($\geq 20,84$) против 1-го терциля ($< 17,36$)	6,57	От 2,03 до 21,3	0,0017
ХС ЛНП пробанда-родителя, ммоль/л: 2-й терциль ($\geq 3,29$) против 1-го терциля ($< 3,29$)	4,08	От 1,18 до 14,1	0,027
Холестерин ЛНП пробанда-родителя, ммоль/л: 3-й терциль ($\geq 4,31$) против 1-го терциля ($< 3,29$)	6,17	От 1,70 до 22,3	0,006
ЧСС пробанда-родителя, уд/мин	0,94	От 0,90 до 0,99	0,019
Некурение против курения супруга-родителя	1,75	От 1,14 до 2,68	0,011
ХС ЛНП супруга-родителя, ммоль/л: 2-й терциль ($\geq 3,18$) против 1-го терциля ($< 3,18$)	1,78	От 0,60 до 5,32	0,302
ХС ЛНП супруга-родителя, ммоль/л: 3-й терциль ($\geq 3,78$) против 1-го терциля ($< 3,18$)	3,71	От 1,19 до 11,6	0,024
Независимые предикторы ХС ЛНП $\geq 3,36$ ммоль/л у взрослых детей (18—38 лет)			
ХС ЛНП пробанда-родителя, ммоль/л	1,39	От 1,09 до 1,76	0,0075
Рост пробанда-родителя, см	0,95	От 0,91 до 0,99	0,047
ХС ЛНП супруга-родителя, ммоль/л: 2-й терциль ($\geq 3,59$) против 1-го терциля ($< 3,59$)	3,02	От 1,12 до 8,16	0,029
ХС ЛНП супруга-родителя, ммоль/л: 3-й терциль ($\geq 4,39$) против 1-го терциля ($< 3,59$)	4,88	От 1,82 до 13,1	0,002
МС у родителя-супруга	3,37	От 1,52 до 7,49	0,0029

принимавшего β -адреноблокаторы, по отношению к детям пробанда, не принимавшего эти средства, 1,20 (при 95% ДИ от 0,74 до 1,94; $p=0,470$).

Пошаговый анализ проведен также и без включения собственного/родительского курения. Набор независимых предикторов высокого уровня ХС ЛНП у детей 5—17 лет не изме-

нился (см. табл. 3). При этом исключение курения лишь ухудшило качество (model fitting information) поиска как собственных (score: ЧТО ЭТО?? БАЛЛЫ?) 17,6 против 15,0), так и родительских (score: 31,7 против 29,2, пробанд; score: 22,8 против 16,3 супруг пробанда) предикторов, соответственно с включением и без включения курения.

Взрослые дети пробандов (18—38 лет). Детей в возрасте 18—38 лет было 216 (51,4% мужчин). Уровни ХС ЛНП находились в диапазоне от 0,45 до 8,01 (среднее \pm СО $3,23 \pm 1,09$; медиана 3,15 ммоль/л).

Высокий ($\geq 3,36$ ммоль/л [130 мг/дл]) уровень ХС ЛНП выявлен у 85 из 217 (39,2%), в том числе у 43 из 85 мужчин. При однофакторном анализе ассоциированными с высоким уровнем ХС ЛНП оказались ($p < 0,1$) некурение, ПреАГ/АГ и ТГ детей; ХС ЛНП и рост пробанда; МС, уровень ХС ЛНП, ИМТ, ОТ и ПреАГ/АГ родителя-непробанда (т.е. супруга пробанда) (ТАБЛ. 3). Эти характеристики включены в пошаговую регрессионную модель. Высокий уровень ХС ЛНП у взрослых детей был независимо связан с МС родителя-непробанда (ОШ 3,37 при 95% ДИ от 1,52 до 7,49; $p = 0,0029$), более высокими уровнями ХС ЛНП как у пробандов (ОШ 1,39 при 95% ДИ от 1,09 до 1,76; $p = 0,0075$), так и их супругов — ОШ верхнего ($\geq 4,39$ ммоль/л) и нижнего ($< 3,59$ ммоль/л) терцилей уровней ХС ЛНП у родителя-непробанда 4,88 (при 95% ДИ от 1,82 до 13,1; $p = 0,002$). Кроме того, выявлена независимая ассоциация между высоким уровнем ХС ЛНП у взрослых детей и меньшим ростом пробандов (ОШ 0,95 при 95% ДИ от 0,91 до 0,99; $p = 0,047$) (см. табл. 2).

Обсуждение

В докладе Академии педиатрии США, в котором подтверждена необходимость скрининга показателей липидограммы у детей ≥ 2 лет (но не позднее 10 лет) с повышенным риском и/или неизвестным семейным анамнезом для эффективной профилактики атеросклеротических заболеваний во взрослом периоде жизни, рекомендовано использовать специфические по полу, возрасту и расе процентиля распределения показателей липидограммы, полученные в ходе Исследования липидных клиник (т.е. до «эпидемии избыточного веса и ожирения» в США) [10]. Уровни общего ХС и ХС ЛНП было предложено классифицировать следующим образом: нормальные (< 90 -го), погранично-высокие (≥ 90 — < 95 -й) и высокие (≥ 95 -го процентиля) [11].

Мы применили эти отрезные точки и доли лиц 5—17 лет с уровнями общим ХС и ХС ЛНП ≥ 95 -го процентиля составили 20,4 и 18,1% соответственно. Обследование общей популяции США с использованием тех же отрезных точек показало, что у лиц 6—11 лет ($n = 9868$) и 12—17 лет ($n = 2724$) средние уровни общего ХС и ХС ЛНП были равны соответственно 4,21 и 2,33 ммоль/л. Они были ≥ 95 -го процентиля соответственно у 10,7 и 5,2% обследованных [12]. В финской работе у детей ($n = 844$, 7—16 лет) лиц с ПКБС по сравнению с контрольной группой выявлены более высокие уровни ХС ЛНП (2,8 против 2,6 ммоль/л; $p < 0,01$) [13].

В нашем исследовании доля лиц 18—38 лет с уровнем ХС ЛНП $\geq 3,36$ ммоль/л составила 39,2%. Исследование общей популяции (1088 студентов США) показало, что этот уровень ХС ЛНП встречался у них почти в 4 раза реже (11,1%) [14]. Среди лиц в возрасте $18 \pm 6,7$ лет ($n = 300$) группа с родительским анамнезом ПКБС имела более высокие показатели ХС ЛНП, чем контрольная ($107,9 \pm 31,1$ и $99,2 \pm 28,7$ мг/дл соответственно; $p = 0,01$) [15].

Таким образом, полученные нами результаты не противостоят данным литературы и соответствуют представлениям о том, что, по крайней мере, одним из путей реализации положительного родительского анамнеза ПКБС является высокий уровень ХС ЛНП.

Наше исследование не было продольным, но из работ такого типа следует, что у 40—50% детей с высоким уровнем общего ХС и ХС ЛНП это повышение сохраняется и в последующей жизни [16].

Высокий ХС ЛНП оказался независимо связан с более высокой собственным ИМТ у детей 5—17 лет, что соответствует данным литературы. Обследование общей популяции США (3125 лиц 12—19 лет) показало, что патологические уровни ТГ (≥ 150 мг/дл), ХС ЛВП (≤ 35 мг/дл) и ХС ЛНП (≥ 130 мг/дл) непрерывно росли при увеличении ИМТ. В частности, доля лиц с высоким уровнем ХС ЛНП в диапазонах ИМТ 5—85-го, 85—95-го и ≥ 95 -го процентиля составила соответственно 5,8, 8,4 и 14,2% [17].

В нашей работе выявлена ассоциация высокого уровня ХС ЛНП у детей 5—17 лет с собственным и родительским некурением. В частности, некурение супруга-родителя (88,3% матерей) на 75% независимо повышало риск высокого уровня ХС ЛНП у их детей. Характер этой зависимости, однако, противоречит общепринятым представлениям. В Нидерландской работе (27-летнее проспективное исследование 350 лиц 5—19 лет) выявлены ассоциация материнского курения во время беременности с более выраженным ежегодным повышением уровня общего ХС (0,12 ммоль/л за 10 лет), особенно у детей с избыточной МТ, и тенденция к более высокому уровню ХС ЛНП и низкому — ХС ЛВП [18]. Известно также, что курение повышает окисляемость ХС ЛНП [19]. Возможно, что наш результат обусловлен действием не выявленных нами факторов. Так не исключено, что в России (в частности в Москве), факт некурения как взрослых, так и подростков является некоторым маркером более высокого социального и материального уровня, что подразумевает более калорийное и богатое насыщенными жирами питание, приводящее к повышению уровня ХС ЛНП. К сожалению, нельзя полностью исключить, что полученный факт является следствием анализа ложной (от подростков в присутствии родителей) информации.

Поэтому мы провели пошаговый анализ и без включения собственного/родительского курения, при котором, однако, набор выявленных независимых предикторов не изменился, но ухудшилось качество анализа.

Наличие МС у родителя-супруга почти в 4 раза повышало риск обнаружения высокого уровня ХС ЛНП у их взрослых детей (18—38 лет). Как известно, вероятной основой МС признается снижение чувствительности тканей к инсулину, характерной, в частности для СД 2-го типа. Поэтому можно провести параллель между полученным нами результатом и некоторыми данными Богалузского исследования [20]. В этом продольном исследовании наблюдение детей (возраст 4—17 лет, средняя длительность наблюдения 15 лет) родителей с СД 2-го типа и родителей без СД показало, что дети родителей с нарушениями углеводного обмена (СД 2-го типа) имели неблагоприятный профиль компонентов МС, и — только в группе молодых взрослых — более высокий уровень ХС ЛНП ($\geq 4,14$ ммоль/л, 11 и 7% соответственно, $p = 0,02$) [20].

Согласно полученным нами результатам уменьшение роста пробанда-родителя на 1 см повышало риск обнаружения высокого уровня ХС ЛНП у его детей 18—38 лет на 5%. Обратная связь роста человека с риском выявления различных неблагоприятных характеристик и даже событий выявлялась неоднократно. В частности имеются данные об обратной ассо-

циации роста и риска развития КБС. В частности, в проспективном исследовании пар близнецов (35042 полных пар) чаще умирал близнец (co-twin) более низкого роста. Эта ассоциация была более сильной у монозиготных (одинаковые генотипы) и более слабая у дизиготных (различные генотипы) пар [21]. Убедительного объяснения обратной ассоциации роста и риска развития КБС (которая, возможно, осуществляется через классические факторы риска) нет.

Наконец, независимым предиктором высоких уровней ХС ЛНП у детей обеих возрастных групп оказались более высокие уровни ХС ЛНП у обоих родителей, что соответствует данным литературы об их агрегации у кровных родственников [21]. При этом генетические исследования свидетельствуют о высоких показателях наследуемости как общего ХС, так и ХС ЛНП у родственников первой степени родства и их большей зависимости от генетических, чем негенетических причин [22]. В нашей выборке связь родительского уровня ХС ЛНП и высокого уровня ХС ЛНП у их детей от младшей к старшей возрастной детской группе уменьшалась, как с пробандом-родителем (ОШ соответственно 1,71 и 1,41), так и с супругом-родителем (ОШ соответственно 2,57 и 1,90). Это совпадает с данными литературы [23]. Феномен агрегации родители—дети обусловлен действием генетических (постоянных) факторов. Однако когда родители и дети живут вместе, что более вероятно при возрасте детей 5—17 лет, одновременно проявляется и влияние экзогенных (преходящих) факторов (общие условия жизни, питание).

Наш результат — более сильным родительским предиктором высокого уровня ХС ЛНП является уровень ХС ЛНП у родителя-непробанда (супруга пробанда), а не пробанда, как у детей младшей возрастной группы (ОШ 2,57 против 1,71; 88,3% матерей-супругов), так и старшей (ОШ 1,90 против 1,41; 74,6% матерей-супругов) — также соответствует данным литературы. Показано, что в семьях людей с гиперхолестеринемией

корреляции уровней липидов у родителей и детей теснее с уровнем липидов у матери, а не у отца, как в парах родители—дети, так и в парах родители—взрослые дети [23].

Мы обнаружили также обратную независимую связь между ЧСС родителя-пробанда и повышенным уровнем ХС ЛНП у их детей. Возможным объяснением этого может быть прием β -адреноблокаторов больными ПКБС. Косвенно низкая ЧСС у включенных в наше исследование больных пробандов могла быть маркером применения β -адреноблокаторов и соответственно тяжести заболевания.

Заключение

Независимая ассоциация высокого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с собственными характеристиками выявлена только для индекса массы тела и только в группе 5—17 лет.

Независимая ассоциация высокого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с родительскими характеристиками выявлена для холестерина липопротеинов низкой плотности (в обеих возрастных группах), частоты сердечных сокращений пробанда-родителя (обратная), некурения родителя — супруга пробанда-родителя (группа 5—17 лет), а также роста пробанда-родителя (обратная) и метаболического синдрома у родителя супруга пробанда (группа 18—38 лет).

Кроме некурения (собственного и родительского) независимая ассоциация факторов, установленных в нашем исследовании, с высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности у детей лиц, больных преждевременной коронарной болезнью сердца, не противоречит существующим представлениям. Вызывающая сомнения истинность ассоциации с некурением может быть проверена в специально спланированном исследовании с объективным подтверждением фактов курения/некурения или в существенно более крупной работе.

ЛИТЕРАТУРА

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486—2497.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29(suppl 1):S43—S48.
- The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114: 555—576.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560—2572.
- IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. http://www.idf.org/metabolic_syndrome. Accessed on 16 June 2010.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al.; 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. *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Circulation* 2009;120:1640—1645.
- Доборджинидзе Л.М., Нечаев А.С., Грацианский Н.А. Некоторые показатели липидного и углеводного обмена и гемостаза у мальчиков 6—15 лет с семейным анамнезом преждевременной ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1996;2:17—24.
- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499—502.
- Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539—553.
- Tamir I., Heiss G., Glueck C.J. et al. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6—19 yr. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis* 1981;34:27—39.
- Daniels S.R., Greer F.R.; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198—208.
- Ford E.S., Li C., Zhao G., Mokdad A.H. Concentrations of low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol among children and adolescents

- in the United States. *Circulation* 2009;119:1108—1115.
13. Koski K., Laippala P., Kivelä S.L. Predictors of coronary heart diseases among children and adolescents in families with premature coronary heart diseases in central eastern Finland. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:170—176.
 14. Sparling P.B., Snow T.K., Beavers B.D. Serum cholesterol levels in college students: opportunities for education and intervention. *J Am Coll Health* 1999;48:123—127.
 15. Gaeta G., Cuomo S., Capozzi G. et al. Lipoprotein(a) levels are increased in healthy young subjects with parental history of premature myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:492—496.
 16. Haney E.M., Huffman L.H., Bougatsos C. et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120:189—214.
 17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of abnormal lipid levels among youths — United States, 1999—2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:29—33.
 18. Jaddoe V.W., de Ridder M.A., van den Elzen A.P. et al. Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: A 27—years follow-up study. *Atherosclerosis* 2008;196:42—48.
 19. Gidding S.S. Active and passive tobacco exposure. *Prog Pediatr Cardiol* 2001;12:195—198.
 20. Srinivasan S.R., Frontini M.G., Berenson G.S.; Bogalusa Heart Study. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2003;52:443—450.
 21. Silventoinen K., Zdravkovic S., Skytthe A. et al. GenomEUtwin Project. Association between height and coronary heart disease mortality: a prospective study of 35,000 twin pairs. *Am J Epidemiol* 2006;163:615—621.
 22. Martínez Vizcaíno V., Salcedo Aguilar F., Franquelo Gutiérrez R. et al. Familial aggregation of lipid and lipoprotein levels: the Cuenca study *Med Clin (Barc)* 1997;109:410—414.
 23. Hamsten A., Iselius L., Dahlén G., de Faire U. Genetic and cultural inheritance of serum lipids, low and high density lipoprotein cholesterol and serum apolipoproteins A-I, A-II and B. *Atherosclerosis* 1986;60:199—208.
 24. Morrison J.A., Khoury P., Laskarzewski P.M. et al. Familial associations of lipids and lipoproteins in families of hypercholesterolemic probands. *Arteriosclerosis* 1982;2:151—159.

Поступила