

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.16:616-053.5.12-008.331

Изменение скорости пульсовой волны в аорте у детей с семейной гиперхолестеринемией

Л. Ф. Галимова^{1,2}, Д. И. Садыкова²,
Е. С. Сладникова², Д. И. Марапов^{2,3}

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница», Казань, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

³ Учебно-методический центр «Бережливые технологии в здравоохранении», Казань, Россия

Контактная информация:
Галимова Лилия Фаридовна,
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
ул. Бутлерова, д. 49, Казань,
Россия, 420012.
E-mail: lilu1@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
06.04.20 и принята к печати 28.08.20.*

Резюме

Актуальность. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — генетическое заболевание, характеризующееся повышением в организме уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности уже с детства. Изучение связи ранней сосудистой дисфункции с гиперхолестеринемией является важным вопросом, поскольку эти отклонения предшествуют атеросклерозу. **Цель исследования** — оценить жесткость артерий у детей с гетерозиготной СГХС путем измерения скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 118 детей. Из них 60 здоровых детей составили контрольную группу и 58 детей с диагнозом гетерозиготная СГХС вошли в основную. Обе группы были разделены на 3 возрастные подгруппы: от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет и от 13 до 17 лет. Диагноз СГХС выставляли в соответствии с Британскими критериями Simon Broome. Всем детям определяли липидный профиль, проводили суточное мониторирование артериального давления с оценкой минимальной, средней и максимальной СПВ (СПВ_{мин}, СПВ_{ср}, СПВ_{макс}) в аорте осциллометрическим методом. **Результаты.** В младшей возрастной подгруппе (5–7 лет) не было выявлено статистически значимых различий СПВ между детьми основной и контрольной групп. У детей в возрасте 8–12 лет основная группа характеризовалась статистически значимо более высокими значениями максимальной СПВ по сравнению со здоровыми сверстниками — 5,1 [4,7–5,8] и 4,6 [4,45–5,05] м/с соответственно ($p = 0,041$). В группе детей с СГХС в возрасте 13–17 лет относительно показателей контрольной группы отмечалось статистически значимое увеличение минимальной СПВ — 4,7 [4,1–5,1] и 3,9 [3,5–4,1] м/с соответственно ($p = 0,009$), средней СПВ — 5,5 [4,8–6,4] и 4,5 [4,2–4,9] м/с соответственно ($p = 0,009$) и максимальной СПВ — 6,2 [5,7–7,55] и 5,4 [5,05–5,6] м/с соответственно ($p = 0,007$). Корреляционный анализ у пациентов с СГХС выявил прямые связи СПВ_{мин}, СПВ_{ср} и СПВ_{макс} с общим холестерином ($r = 0,46$, $r = 0,46$ и $r = 0,464$ соответственно, $p < 0,001$). **Заключение.** Исследование демонстрирует увеличение максимальной СПВ в аорте у детей с СГХС по сравнению со здоровыми сверстниками начиная с 8–12 летнего возраста. Отмечается дальнейшее прогрессирование артериальной жесткости с увеличением СПВ_{мин}, СПВ_{ср} и СПВ_{макс}, наиболее значимое в группе 13–17 лет. Полученная взаимосвязь между уровнем холестерина, возрастом и показателями артериальной жесткости при СГХС позволяет рекомендовать исследова-

ние СПВ в качестве возможного дополнительного метода изучения сердечно-сосудистого риска у детей и оценки прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, дети

Для цитирования: Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Слестникова Е. С., Марапов Д. И. Изменение скорости пульсовой волны в аорте у детей с семейной гиперхолестеринемией. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):640–647. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-640-647

Change in the aortic pulse wave velocity in children with familial hypercholesterolemia

L. F. Galimova^{1,2}, D. I. Sadykova²,
E. S. Slastnikova², D. I. Marapov^{2,3}

¹ Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³ Educational and Methodical Center

“Economical Technologies in Healthcare”

Corresponding author:

Liliia F. Galimova,
Kazan State Medical University,
49 Butlerova street, Kazan,
420012 Russia.
E-mail: lilul1@inbox.ru

Received 6 April 2020;
accepted 28 August 2020.

Abstract

Background. Familial hypercholesterolemia (FH) is the genetic disease characterized by an increase in the levels of total cholesterol and low density lipoproteins since childhood. **The aim of the study** was to assess arterial stiffness in children with heterozygous FH by measuring pulse wave velocity (PWV) in the aorta. **Design and methods.** The study involved 118 children. Of these, 60 healthy children were in the control group and 58 children with the diagnosis of heterozygous FH were included in the main group. Both groups were divided into 3 age subgroups: from 5 to 7 years old, from 8 to 12 years old and from 13 to 17 years old. The diagnosis of FH was made according to the British criteria by Simon Broome. The lipid profile was determined for all children, blood pressure was monitored daily with the estimate of the minimum, average and maximum PWV (PWVmin, PWVav, PWVmax) in aorta using oscillometric method. **Results.** In the younger age subgroup (5–7 years), there were no significant differences in PWV between main and control groups. In children aged 8–12 years, the main group was characterized by significantly higher values of maximum PWV compared to healthy peers — 5,1 [4,7–5,8] and 4,6 [4,45–5,05] m/s, respectively ($p = 0,041$). In group of children with FH aged 13–17 years, compared to the control group, a significant increase in the minimum PWV was observed — 4,7 [4,1–5,1] and 3,9 [3,5–4,1] m/s, respectively ($p = 0,009$), average PWV — 5,5 [4,8–6,4] and 4,5 [4,2–4,9] m/s, respectively ($p = 0,009$), and maximum PWV — 6,2 [5,7–7,55] and 5,4 [5,05–5,6] m/s, respectively ($p = 0,007$). Correlation analysis in patients with FH showed direct correlation between PWVmin, PWVav and PWVmax with total cholesterol ($r = 0,46$, $r = 0,46$ and $r = 0,464$, respectively, $p < 0,001$). **Conclusions.** Our study demonstrates an increase in the PWV in the aorta in children with FH compared with healthy peers from 8–12 years of age. There is a further progression of arterial stiffness with an increase in the minimum, average and maximum PWV most significant in the group of 13–17 years.

Key words: familial hypercholesterolemia, arterial stiffness, pulse wave velocity, children

For citation: Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, Marapov DI. Change in the aortic pulse wave velocity in children with familial hypercholesterolemia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):640–647. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-640-647

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови [1]. Пациенты с СГХС имеют высокий риск преждевременного развития атеросклероза [2, 3]. Распространенность СГХС в общей популяции оценивается примерно 1 на 200 человек [3], к тому же имеются данные, указывающие на то, что у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца распространенность потенциальной СГХС составляет до 8,3 % у мужчин и 11,1 % у женщин [4]. Однако, несмотря на это, отмечаются низкий уровень диагностики и недостаточное лечение [5, 6]. В связи с этим в последнее время разрабатываются регистры больных СГХС для оценки уровня диагностики, лечения и улучшения результатов терапии [7, 8]. СГХС более чем в 90 % случаев вызвана мутациями в гене, кодирующем рецептор ЛПНП, которые снижают клеточное поглощение ЛПНП и, следовательно, значительно повышают их уровень в плазме [9]. Также были идентифицированы мутации в других генах, приводящих к тому же фенотипу: связанные с аполипопротеином В, которые влияют на ЛПНП-связывающий домен аполипопротеина В как наиболее важного аполипопротеина для поглощения частиц ЛПНП, и мутации пропротеин-конвертазы субтилизин / кексин-9 (PCSK9) [10, 11].

Известно, что высокий уровень холестерина в плазме является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12] и может быть причиной раннего повреждения сосудов. В настоящее время существуют методы, позволяющие регистрировать патологические изменения в сосудах на доклиническом этапе. Выявление ранних изменений стенок артерий неинвазивными методами, такими как ультразвуковое дуплексное сканирование, оценка центрального аортального давления и скорости пульсовой волны (СПВ), открыло новые перспективы, способствуя выявлению пациентов высокого риска [13–17].

В ряде исследований было показано, что гиперхолестеринемия может вызывать потерю эластичности и повышенную жесткость артериальных сосудов, приводящую к увеличению СПВ ввиду быстрого распространения в жестких артериях [18, 19]. Жесткость артерий считается значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с гипертонической болезнью [20–23], у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [24, 25] и у пожилых людей [26]. Кроме того, было отмечено, что артериальная жесткость тесно связа-

на со структурными изменениями в артерии в виде утолщения комплекса интима-медиа [27]. Изменения эластических свойств артерий могут указывать на функциональное нарушение задолго до появления клинических поражений. Одним из показателей оценки жесткости артерий является исследование СПВ в аорте (СПВао). СПВао — это мера скорости распространения пульсового давления вдоль сегмента артериального дерева [28]. Следует отметить, что исследование артериальной жесткости достаточно широко распространено среди взрослых пациентов [29, 30], в то время как в педиатрии, несмотря на неинвазивность и высокую информативность, применяется намного реже. Вероятно, это связано со сложностью стандартизации, временными затратами и необходимостью дополнительного оборудования.

Цель исследования — оценить жесткость артерий у детей с гетерозиготной СГХС путем измерения СПВао.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Детского центра липидологии при ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница. В исследовании участвовали 118 детей. Из них 60 здоровых детей составили контрольную группу и 58 детей с диагнозом гетерозиготная СГХТ вошли в основную группу (табл. 1). Диагноз СГХС выставляли в соответствии с Британскими критериями Simon Broome [31]. В исследование включены дети с СГХС, не принимающие статины. Из детей основной группы 15 пациентам было проведено генетическое тестирование в лаборатории Health in Code (Испания) на предмет выявления моногенной мутации, ответственной за развитие СГХТ, и получен позитивный тест ДНК-диагностики. Критерии исключения: вторичная дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и холестерин ЛПВП измеряли с использованием коммерческих наборов (Beckman Coulter, США) на автоматическом биохимическом анализаторе (Au5800 Beckman Coulter, США).

Клиническое обследование включало тщательный сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза, физикальный осмотр, оценку индекса массы тела. Всем детям проводили суточное мониторирование артериального давления с оценкой СПВао осцилометрическим методом системы BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия).

В программе BPLab для расчета СПВао используется соотношение: $СПВао = K \times (2 \times L) / ВРОВ$,

Таблица 1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП

Показатель	Контрольная группа, n = 60	Основная группа, n = 58
Возраст, годы (M ± σ)	11,53 ± 4,2	10,92 ± 4,1
Пол, м/ж	40/20	37/21
Курение, n (%)	0 (0)	0 (0)
Ожирение, n (%)	0 (0)	0 (0)
Артериальная гипертензия, n (%)	0 (0)	0 (0)
Кожные ксантомы, n (%)	0 (0)	0 (0)
Корнеальная дуга, n (%)	0 (0)	0 (0)
Утолщение ахиллова сухожилия, n (%)	0 (0)	0 (0)
Общий холестерин, ммоль/л (M ± σ)	3,5 ± 1,2	7,8 ± 2,3
ЛПНП, ммоль/л (M ± σ)	1,6 ± 0,8	6,1 ± 1,2
ЛПВП, ммоль/л (M ± σ)	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л (M ± σ)	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,3

Примечание: ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

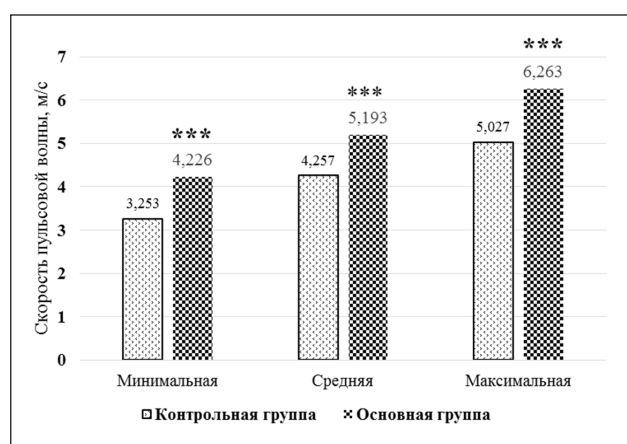
где К — масштабный коэффициент для нормирования полученного значения СПВ; L — длина ствола аорты (в ПО BPLab за длину аорты принимается расстояние от верхнего края грудины до лонной кости); ВРОВ — время распространения отраженной волны [32].

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик — IBM Corporation, США). Данные исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрических методов в связи с установленным отсутствием нормального распределения количественных показателей (проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка). Количественные данные описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Сравнение количественных показателей между двумя группами выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни, между тремя группами — с помощью критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Корреляционный анализ выполнялся с помощью оценки коэффициента ранговой корреляции Спирмена, оценка тесноты корреляционной связи проводилась по шкале Чеддока. Различия показателей и выявленные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ значений минимальной СПВ (СПВ_{мин}), средней СПВ (СПВ_{ср}) и максимальной СПВ (СПВ_{макс}), полученных во время суточного мониторинга артериального давления, выявил статистически значимые различия между основной и контрольной группами ($p < 0,001$) (рис. 1). Наличие СГХС сопровождалось существенным

Рисунок 1. Сравнение значений скорости пульсовой волны в основной и контрольной группах



Примечание: *** — $p < 0,001$.

увеличением СПВ — минимальных, средних и максимальных значений.

С учетом полученных результатов нами проанализирована степень изменения СПВ в зависимости от возраста детей. Для этого обе группы были разделены на 3 возрастные подгруппы: от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет, от 13 до 17 лет (табл. 2).

В соответствии с полученными результатами в младшей возрастной подгруппе (5–7 лет) не было выявлено статистически значимых различий СПВ между детьми основной и контрольной групп. У детей в возрасте 8–12 лет статистически значимой разницы значений СПВ_{мин} и СПВ_{ср} также не отмечалось. В то же время СПВ_{макс} характеризовалась статистически значимо более высокими значениями в основной группе (5,1 [4,7–5,8] м/с) относительно контроля (4,6 [4,45–5,05] м/с) ($p = 0,041$). Самые выраженные изменения были выявлены в группе

Таблица 2

**СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ДЕТЕЙ**

Показатель, м/с	Контрольная группа		Основная группа		p-значение
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
5–7 лет (n = 15)			5–7 лет (n = 16)		
СПВ _{мин}	3,0	2,8–3,1	3,05	2,6–3,3	0,19
СПВ _{ср}	3,8	3,7–3,9	4,1	3,8–4,1	0,19
СПВ _{макс}	4,5	4,3–4,8	4,8	4,1–5,3	0,095
8–12 лет (n = 22)			8–12 лет (n = 21)		
СПВ _{мин}	3,6	3,2–4,1	3,5	3,3–3,9	0,052
СПВ _{ср}	4,3	3,7–5,1	4,6	4,0–5,0	0,05
СПВ _{макс}	4,6	4,45–5,05	5,1	4,7–5,8	0,041
13–17 лет (n = 21)			13–17 лет (n = 23)		
СПВ _{мин}	3,9	3,5–4,1	4,7	4,1–5,1	0,009
СПВ _{ср}	4,5	4,2–4,9	5,5	4,8–6,4	0,009
СПВ _{макс}	5,4	5,05–5,6	6,2	5,7–7,55	0,007

Примечание: СПВ_{мин} — минимальная скорость пульсовой волны; СПВ_{ср} — средняя скорость пульсовой волны; СПВ_{макс} — максимальная скорость пульсовой волны.

детей с СГХС в возрасте 13–17 лет. У них отмечались статистически значимые различия СПВ_{мин}, СПВ_{ср} и СПВ_{макс}.

Принимая во внимание особенности физических параметров и возрастной периодизации, нами была проанализирована динамика изменения СПВ в зависимости от возраста ребенка. У детей контрольной группы СПВ_{мин} в группе 8–12 лет была статистически значимо выше относительно группы 5–7 лет (3,6 [3,2–4,1] и 3,0 [2,8–3,1] м/с соответственно, $p = 0,049$). При сравнении СПВ_{мин} в группах 8–12 лет и 13–17 лет статистически значимой разницы выявлено не было (3,6 [3,2–4,1] и 3,9 [3,5–

4,1] м/с соответственно, $p = 0,052$). Аналогичная динамика прироста отмечалась для средней СПВ у здоровых детей при сопоставлении в возрастных подгруппах 8–12 лет и 5–7 лет (4,3 [3,7–5,1] и 3,8 [3,7–3,9] м/с соответственно, $p = 0,026$) и 8–12 лет и 13–17 лет (4,3 [3,7–5,1] и 4,5 [4,2–4,9] м/с соответственно, $p = 0,114$). Анализ СПВ_{макс} выявил, что показатели в группе детей 5–7 лет и 8–12 лет статистически значимо не отличались (4,5 [4,3–4,8] и 4,6 [4,45–5,05] м/с, $p = 0,145$), в то время как в 13–17 лет были существенно выше в сравнении с 8–12 лет (5,4 [5,05–5,6] и 4,6 [4,45–5,05] м/с соответственно, $p = 0,022$). Следует отметить стати-

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ

Показатель, м/с	5–7 лет	8–12 лет	13–17 лет	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
СПВ _{мин}	3,05 [2,6–3,3]	3,5 [3,3–3,9]	4,7 [4,1–5,1]	0,001	0,004	0,008
СПВ _{ср}	4,1 [3,8–4,1]	4,6 [4,0–5,0]	5,5 [4,8–6,4]	0,001	0,016	0,004
СПВ _{макс}	4,8 [4,1–5,3]	5,1 [4,7–5,8]	6,2 [5,7–7,55]	0,028	0,021	0,018

Примечание: СПВ_{мин} — минимальная скорость пульсовой волны; СПВ_{ср} — средняя скорость пульсовой волны; СПВ_{макс} — максимальная скорость пульсовой волны; p — уровень значимости различий.

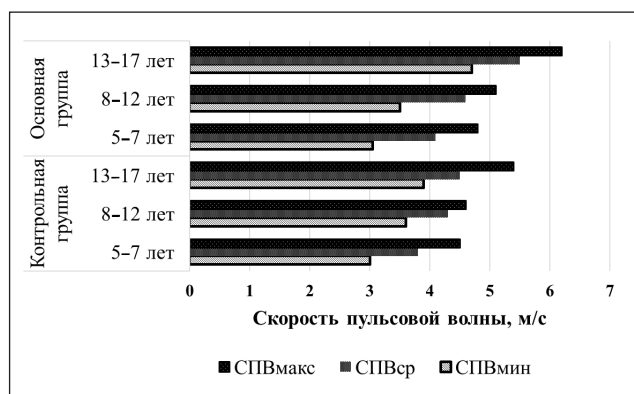
Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДЕТЕЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Показатель, м/с	5–7 лет	8–12 лет	13–17 лет	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
СПВ _{мин}	3,0 [2,8–3,1]	3,6 [3,2–4,1]	3,9 [3,5–4,1]	0,049	0,052	0,043
СПВ _{ср}	3,8 [3,7–3,9]	4,3 [3,7–5,1]	4,5 [4,2–4,9]	0,026	0,114	0,047
СПВ _{макс}	4,5 [4,3–4,8]	4,6 [4,45–5,05]	5,4 [5,05–5,6]	0,145	0,022	0,018

Примечание: СПВ_{мин} — минимальная скорость пульсовой волны; СПВ_{ср} — средняя скорость пульсовой волны; СПВ_{макс} — максимальная скорость пульсовой волны; p — уровень значимости различий.

Рисунок 2. Показатели скорости пульсовой волны основной и контрольной групп в зависимости от возраста детей



Примечание: СПВмин — минимальная скорость пульсовой волны; СПВср — средняя скорость пульсовой волны; СПВмакс — максимальная скорость пульсовой волны.

стически значимую разницу значений СПВмин, СПВср и СПВмакс у детей 13–17 лет относительно детей 5–7 лет (табл. 3).

Исследование СПВ у детей основной группы выявило статистически значимую разницу прироста показателей СПВмин, СПВср и СПВмакс при сравнении во всех основных группах (табл. 4).

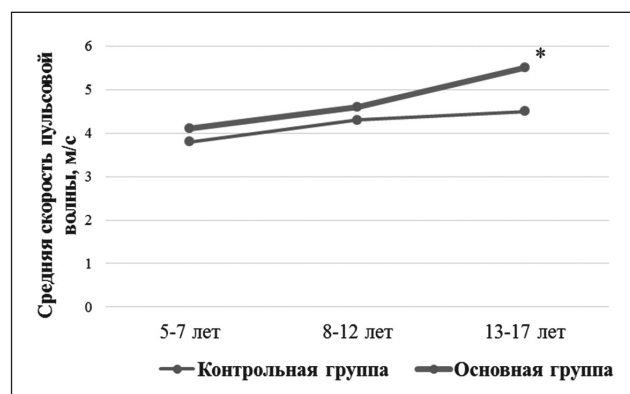
При этом более значимая динамика увеличения СПВ отмечалась у детей с СГХС по сравнению с контрольной группой в возрастном диапазоне 13–17 лет (рис. 2). Следует отметить, что динамика прироста показателей в контрольной группе была меньше, чем у детей с СГХ (рис. 3).

Учитывая наличие дислипидемии у пациентов с СГХС в виде выраженной гиперхолестеринемии, нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей СПВ со значениями липидного обмена. В основной группе были установлены статистически значимые прямые связи СПВмин, СПВср и СПВмакс с общим холестерином ($r_{xy} = 0,46$ [95 % доверительный интервал (ДИ): 0,227–0,644], $r_{xy} = 0,46$ [95 % ДИ: 0,229–0,642] и $r_{xy} = 0,464$ [95 % ДИ: 0,234–0,645] соответственно, $p < 0,001$ во всех случаях).

Обсуждение

В представленном исследовании оценивалось состояние артериальной стенки путем измерения СПВ_{ао} у детей с СГХС и здоровых сверстников. Дизайн исследования отличается от предыдущих работ о СПВ в педиатрической популяции, представленных в литературе [33–36], распределением участников на возрастные подгруппы. Подобный анализ значений СПВ, на наш взгляд, повышает корректность и статистическую значимость полученных результатов.

Рисунок 3. Динамика прироста средней скорости пульсовой волны основной и контрольной групп в зависимости от возраста детей



Примечание: * — $p = 0,009$.

Нами выявлено, что значения СПВ детей основной группы в возрасте 5–7 лет не отличаются от аналогичных показателей контрольной группы. В подгруппе 8–12 лет у пациентов с СГХС статистически значимо выше оказались только показатели максимальной СПВ относительно группы сравнения. Выявленные отклонения, вероятно, отражают начальные изменения жесткости сосудистой стенки у детей основной группы. Самые выраженные отличия изучаемых показателей отмечались у детей с СГХС в возрастной подгруппе 13–17 лет и характеризовались статистически значимым увеличением СПВмин, СПВср и СПВмакс относительно контрольной группы.

В нашем исследовании также проанализирована динамика прироста СПВ в зависимости от возраста. Было показано, что значения СПВ увеличиваются вместе с возрастом ребенка как при СГХС, так и у здоровых детей. Это свидетельствует о том, что изучаемые показатели не могут быть единичными для всех детей, и необходимо использование возрастных референсных значений в педиатрии. Кроме того, прирост всех трех значений СПВ был наиболее выраженным в группе пациентов 13–17 лет с СГХС, что позволяет предположить, что у них уже на доклинических стадиях происходит более выраженное изменение свойств сосудистой стенки, чем у лиц с нормальным липидным составом крови.

В ряде работ было выявлено повышение СПВ у детей с артериальной гипертензией [37], индексом массы тела [38, 39]. В настоящем исследовании особое внимание уделялось пациентам с СГХС с отсутствием факторов риска, таких как курение, ожирение, повышение артериального давления. Тем самым авторы смогли оценить влияние именно гиперхолестеринемии на изменение СПВ. Уста-

новленная корреляция между общим холестерином и СПВ позволяет расценивать увеличение общего холестерина в качестве ведущего фактора в формировании артериальной ригидности у детей с СГХС. Кроме того, регистрация начальных изменений СПВ в группе с СГХС с 8–12 лет с дальнейшим прогрессированием процесса при отсутствии подобных изменений у детей 5–7-летнего возраста свидетельствует о возможном кумулятивном эффекте холестерина и его влиянии на стенку артерии. Это согласовывается с крупными рандомизированными исследованиями, показывающими, что влияние ЛПНП в отношении развития атеросклеротических заболеваний сосудов определяется не только абсолютным уровнем ЛПНП, но и его кумулятивным воздействием на органы-мишени [2, 40, 41].

Таким образом, взаимосвязь между уровнем холестерина, возрастом и показателями артериальной жесткости при СГХС позволяет рекомендовать исследование СПВ в качестве возможного дополнительного метода изучения сердечно-сосудистого риска у детей с СГХС и оценки прогрессирования заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия. 2018. URL: https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf. [Clinical guidelines. Familial hypercholesterolemia. 2018. Electronic source. URL: https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf. In Russian].
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder C et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313–2330. doi:10.1093/eurheartj/ehz962
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
4. De Backer G, Besseling J, Chapman JG, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):169–175. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809
5. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P et al. Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):257–259. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021
6. Pećin I, Hartgers ML, Hovingh GK, Dent R, Reiner Z. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: the role of PCSK9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1383–401. doi:10.1177/2047487317717346
7. Ежов М. В., Близнюк С. А., Тмоян Н. А., Рожкова Т. А., Дупляков Д. В., Сальченко В. А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гипопиридемиической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;5:7–13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13. [Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozhkova DV, Duplyakov VA, Salchenko MA et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russ J Cardiol*. 2019;5:7–13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13. In Russian].
8. Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Cole D, Watts GF, Hovingh GK et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl*. 2016;22:1–32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.001
9. Watts G, Gidding S, Wierzbicki A, Toth PP, Alonso R, Brown WV et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Inter J Cardiol*. 2014;171(3):309–325. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.025
10. Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(10):565–575. doi:10.1038/nrcardio.2015.92
11. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, D'Andrea E, Massimi A, Villari P et al. Familial hypercholesterolemia: a systematic review of guidelines on genetic testing and patient management. *Front Public Health*. 2017;5:252. doi:10.3389/fpubh.2017.00252
12. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. 1984;76(2A):4–12. doi:10.1016/0002-9343(84)90952-5
13. Liu RS, Dunn S, Grobler AC, Lange K, Becker D, Goldsmith G et al. Carotid artery intima-media thickness, distensibility and elasticity: population epidemiology and concordance in Australian children aged 11–12 years old and their parents. *BMJ Open*. 2019;9(Suppl 3):23–33. doi:10.1136/bmjopen-2017-020264
14. White D, Place R, Michael T, Hoffman E, Gordon PM, Visich P. The relationship between coronary artery disease risk factors and carotid intima-media thickness in children. *J Pediatrics*. 2017;190:38–42. doi:10.1016/j.jpeds.2017.07.034
15. Marcon D, Tagetti A, Fava C. Subclinical organ damage in children and adolescents with hypertension: current guidelines and beyond. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):361–373. doi:10.1007/s40292-019-00345-1
16. Böhm B, Oberhoffer R. Vascular health determinants in children. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(Suppl 2):S269–S280. doi:10.21037/cdt.2018.09.16
17. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257–265. doi:10.1016/s0735-1097(01)01746-6
18. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Ferré R, Feliu A, Caselles A et al. Lipid and lipoprotein parameters for detection of familial hypercholesterolemia in childhood. The DECOPIN Project. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(4):170–178. doi:10.1016/j.arteri.2017.12.003
19. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension*. 2015;66(3):698–722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033
20. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(4):pii: cvd.2012.012016. doi:10.1258/cvd.2012.012016

21. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932–943. doi:10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29
22. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* 2002;25(3):359–364. doi:10.1291/hyres.25.359
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236–1241. doi:10.1161/01.HYP.37.5.1236
24. Lioufas N, Pedagogos E, Hawley C, Pascoe E, Elder G, Badve S et al. Aortic Calcification and arterial stiffness burden in a chronic kidney disease cohort with high cardiovascular risk: baseline characteristics of the impact of phosphate reduction on vascular end-points in chronic kidney disease trial. *Am J Nephrol.* 2020;51(3):201–215. doi:10.1159/000505717
25. Feng S, Wang H, Yang J, Hu X, Wang W, Liu H et al. Kidney transplantation improves arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(5):877–884. doi:10.1007/s11255-020-02376-3
26. Petrák O, Češka R. Vascular age. *Vnitr Lek.* 2020;65(12):770–774.
27. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban-Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol.* 2002;90(7):702–707. doi:10.1016/s0002-9149(02)02593-6
28. Kim HL, Kim SH. Pulse wave velocity in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:41. doi:10.3389/fcvm.2019.00041
29. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милиагин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].
30. Vallée A, Cinaud A, Protogerou A, Zhang Y, Topouchian J, Safar ME et al. Arterial stiffness and coronary ischemia: new aspects and paradigms. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(1):5. doi:10.1007/s11906-019-1006-z
31. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *Br Med J.* 2000;321(7254):148. doi:10.1136/bmj.321.7254.148
32. Показатели, вычисляемые при помощи технологии Vasotens®: в двух словах. URL: <http://vasotens.ru>. [The indices estimated by the Vasotens® technology in brief. URL: <http://vasotens.ru>. In Russian].
33. Reiner Z, Simental-Mendia L, Ruscica M, Katsiki N, Banach M, Al Rasadi K et al. Pulse wave velocity as a measure of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2019;15(6):1365–1374. doi:10.5114/aoms.2019.89450
34. Erolu E, Akalin F, Çetiner N, Şaylan Çevik B. Aortic elasticity and carotid intima-media thickness in children with mitral valve prolapse. *Cardiol Young.* 2017;28(2):292–301. doi:10.1017/s1047951117001950
35. Blain H, Sinaii N, Zeltser D, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Keil M et al. Aortic pulse wave velocity in children with Cushing syndrome: a window into a marker of early cardiovascular disease. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;2(2):e00054. doi:10.1002/edm2.54
36. Tran A, Burkhardt B, Tandon A, Blumenschein S, van Engelen A, Cecelja M et al. Pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia patients have locally increased aortic pulse wave velocity and wall thickness at the aortic root. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(10):1903–1911. doi:10.1007/s10554-019-01626-5
37. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the vicorder device and modifying factors. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1480–1488. doi:10.1093/ajh/hpv048
38. Reusz GS, Cseprenkai O, Temmar M, Kis É, Cherif AB, Thaleb A et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension.* 2010;56(2):217–224. doi:10.1161/hypertensionaha.110.152686
39. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension.* 2013;62(3):550–556. doi:10.1161/hypertensionaha.113.01297
40. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082–e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
41. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med.* 2019;381(16):1547–1556. doi:10.1056/nejmoa1816454

Информация об авторах

Галимова Лилия Фаридовна — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», ORCID: 0000-0001-5576-5279, e-mail: lilu1@inbox.ru;

Садыкова Динара Ильгизаровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6662-3548, e-mail: sadykovadi@mail.ru;

Сластникова Евгения Сергеевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1732-7443, e-mail: e.slastnikova@mail.ru;

Марапов Дамир Ильдарович — кандидат медицинских наук, преподаватель учебно-методического центра «Бережливые технологии в здравоохранении», ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2583-0599, e-mail: damirov@list.ru.

Author information

Liliya F. Galimova, MD, PhD, Republican Children's Hospital, ORCID: 0000-0001-5576-5279, e-mail: lilu1@inbox.ru;

Dinara I. Sadykova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-6662-3548, e-mail: sadykovadi@mail.ru;

Eugenia S. Slastnikova, MD, PhD Student, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-1732-7443, e-mail: e.slastnikova@mail.ru;

Damir I. Marapov, MD, PhD, Assistant, Educational and Methodical Center "Economic Technologies in Healthcare", Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0003-2583-0599, e-mail: damirov@list.ru.