

Устюжанина М.А., Ковтун О.П., Царькова С.А.

Аполипопротеины В и А1 в педиатрической практике как маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Ustiuzhanina M.A., Kovtun O.P., Tsarkova S.A.

Apolipoproteins B and A1 as markers of cardiovascular risk in pediatric practice

Резюме

Уровень липидов сыворотки крови является основным инструментом для стратификации риска при дислипидемиях. В статье приведены оптимальные, допустимые и патологические значения концентрации липидов сыворотки крови у детей. Количественные показатели частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – аполипопротеины А1 (АпоА1) и В (АпоВ) – это лучшие маркеры для оценки риска субклинического атеросклероза у детей в сравнении с концентрациями холестерина.

Ключевые слова: дети, ожирение, дислипидемия, профилактика, риск, аполипопротеины А1 и В

Summary

The level of serum lipids is the main tool for stratifying the risk of dyslipidemia. The article presents optimal, borderline and pathological values of serum lipids concentration in children. The quantitative indices of low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) particles - apolipoproteins A1 (ApoA1) and B (ApoB) are the best markers for assessing the risk of subclinical atherosclerosis in children in comparison with cholesterol concentrations.

Key words: children, obesity, dyslipidemia, prevention, risk, apolipoproteins A1 and B

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всех развитых странах мира [1]. Несмотря на предпринимаемые общественным здравоохранением меры тревожным фактом становится неизменная смертность среди «молодых» взрослых, в возрасте 35–54 лет, одной из причин которой является увеличение распространенности ожирения и сахарного диабета в детстве [2].

До недавнего времени основным направлением профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рассматривалось предотвращение неблагоприятных клинических событий у лиц среднего возраста, но исследования последних двух десятилетий показали, что истоки всех сердечно-сосудистых заболеваний имеют свое начало в детском возрасте, а основным фактором риска их формирования является ранний атеросклероз [3]. Дислипидемия - это основной фактор развития атеросклероза у детей и взрослых [4]. Традиционно фокус внимания клиницистов был направлен на детей с первичными, редкими, генетически обусловленными дислипидемиями, которые являются при-

чиной клинически манифестирующего атеросклероза еще до достижения взрослого возраста. Эпидемия «детского ожирения» привела к появлению большего количества детей с отклонениями в липидном спектре – пациентов с вторичной дислипидемией [5]. В Российской Федерации не принято одобренной стратегии универсального или целевого скрининга групп риска липидных нарушений у детей, а также нет утвержденных норм концентраций отдельных липидов в детской популяции.

Значения липидов сыворотки крови – это основные инструменты для стратификации риска при дислипидемиях. Сывороточные концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), наиболее используемые классы липидов для этой цели. Между тем, широко применяемые во взрослой практике количественные показатели частиц ЛПНП и ЛПВП – аполипопротеины В (АпоВ) и А1(АпоА1), могут быть лучшими маркерами риска у детей, чем их холестериновые концентрации - ХС ЛПНП и ХС ЛПВП и соответственно традиционно используемый в отечественной взрослой медицине индекс атерогенности (ИА) [6].

Субклинические атеросклеротические изменения внутренней оболочки сосудов могут быть точно и неинвазивно измерены с помощью ультразвука. Увеличение толщины комплекса intima media (ТКИМ) является основным маркером атеросклеротических изменений, связано с действием различных факторов риска [7] и может быть предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8]. Воздействие высоко атерогенных частиц в детстве становится причиной развития раннего атеросклероза. Многочисленными исследованиями было подтверждено, что высокий уровень ХС ЛПНП в начале жизни достоверно связан с увеличением ТКИМ во взрослой жизни [7, 9, 10]. В дальнейшем было доказано, что количественные показатели частиц ЛПНП и ЛПВП – ApoB и ApoA1 в детстве являются предикторами развития субклинического атеросклероза у взрослых [11]. Учитывая профилактическую направленность современной педиатрии, целью нашего исследования стала оценка возможности разных классов липидов сыворотки крови в прогнозировании начальных стадий атерогенеза у детей на фоне ожирения и артериальной гипертензии при своевременной оценке изменений intima media сосудов.

Материалы и методы

В исследование вошли 111 человек, из них 62 ребенка – основная группа, 49 детей – контрольная группа. Средний возраст пациентов основной группы составил $14,0 \pm 2,0$ года, возраст группы контроля – $14,3 \pm 2,0$ года. Критерии включения детей в основную группу: наличие ожирения (нормы роста детей ВОЗ, 2011 год) и стабильной или лабильной артериальной гипертензии. Критериями исключения явились: врожденная эндокринная патология, наличие сахарного диабета I типа, длительная гормональная терапия (более 1 месяца), врожденные аномалии; вторичная артериальная гипертензия.

Исследование липидного профиля производилось в клинко-диагностической лаборатории МАУ «Городская детская клиническая больница №11» на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Германия) с помощью оригинальных тест-систем (Roche, Германия). ТКИМ в общей сонной артерии (ОСА) измерялась с помощью ультразвукового аппарата высокого разрешения (Philips HD 11XE), на 1см проксимальнее бифуркации ОСА по задней ее стенке, в области максимального утолщения, в конце диастолы, в течение трех

сердечных циклов, на правой и левой сонной артериях [12]. Для статистического анализа использовали среднее значение комплекса интима-медиа на правой или левой ОСА.

Статистическая обработка производилась на основе пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 20.0. Для характеристики распределения значений переменных в группах исследования применялись методы описательной статистики. Сравнение количественных переменных в двух и более независимых выборках происходило с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Качество классификации признака, а также критические значения переменных для групп, устанавливались с использованием метода построения ROC-кривых.

Результаты и обсуждение

В связи с отсутствием утвержденных норм концентраций отдельных классов липидов для объективной оценки липидного профиля у детей основной группы нами были определены показатели липидного обмена у детей контрольной группы. Ниже приведены оптимальные, допустимые и патологически высокие значения для концентраций общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП и Apo B, представляющих 75, 75-95 и 95 перцентиль соответственно. А также оптимальные, допустимые и патологически низкие значения ХС ЛПВП и ApoA1, представляющих 25, 10-25 и 10 перцентиль соответственно (таблица 1).

При исследовании показателей липидов крови у детей выявлены достоверные различия между исследуемыми группами (таблица 2). Из таблицы 2 видно, что уровень ОХС у детей основной группы был достоверно выше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$), в основном, за счет увеличения атерогенных фракций липидов. Вместе с тем, средний уровень ХС ЛПВП у детей с ожирением и АГ был ниже нормативных значений ($p < 0,001$). Уровни липопротеинов А1 и В достоверно отличались в группах сравнения ($< 0,001$), но их средние значения в основной группе не превосходили 95 перцентиль для здоровых детей.

Наиболее часто регистрировались отклонения в показателях ХС ЛПВП (36%) и ТГ (26%), что является маркерным нарушением липидного обмена при ожирении. Отклонения в концентрации ApoA1 встречались в 24%, только 22% детей с ожирением и АГ имели отклонения в

Таблица 1. Перцентильное распределение показателей липидного обмена

Показатели липидного обмена	Оптимальные значения (75 перцентиль)	Допустимые значения нормы (75-95 перцентиль)	Высокие значения (>95 перцентиль)
ОХС, ммоль/л	<4,2	4,2 – 4,55	>4,55
ТГ, ммоль/л	<0,93	0,93 – 1,23	>1,23
ХС ЛПНП, ммоль/л	<2,1	2,1 – 2,46	>2,46
Аполипопротеин В, г/л	<0,85	0,85 – 0,97	>0,97
Показатели липидного обмена	Оптимальные значения (25 перцентиль)	Допустимые значения нормы (10-25 перцентиль)	Низкие значения (< 10 перцентиль)
ХС ЛПВП, ммоль/л	>1,09	1,09 – 0,97	<0,97
Аполипопротеин А1, г/л	>1,66	1,66 – 1,55	<1,55

Таблица 2. Показатели липидного обмена детей исследуемых групп

Показатели липидного обмена	Основная группа, М±m (n=62)	Контрольная группа, М±m (n=49)	p
ОХС, ммоль/л	4,27 ± 0,11	3,65 ± 0,08	<0,001*
ТГ, ммоль/л	1,39 ± 0,09	0,71 ± 0,03	<0,001*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,34 ± 0,08	1,78 ± 0,06	<0,001*
Аполипопротеин В, г/л	0,87 ± 0,02	0,73 ± 0,01	<0,001*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95 ± 0,02	1,28 ± 0,03	<0,001*
Аполипопротеин А1, г/л	1,61 ± 0,01	1,7 ± 0,021	<0,001*

Примечание: * - различия достоверны при сравнении исследуемых групп

концентрации ОХ, это отражает значимость и необходимость исследования полного липидного спектра у детей с ожирением. Увеличения концентрации ХС ЛПНП и Апо В были зарегистрированы у 14% детей основной группы. Вместе с тем, 17,7% детей с ожирением и АГ (11 человек) имели нормальные показатели липидного спектра, таким образом, более 80% пациентов с ожирением и АГ имели вторичные нарушения липидного обмена.

Основой атерогенеза является субэндотелиальное отложение частиц, содержащих ХС ЛПНП [13]. Вторичная дислипидемия при ожирении является высоко атерогенной по нескольким причинам: небольшие плотные частицы ЛПНП неэффективно захватываются печенью с помощью рецепторов ЛПНП, повышенное количество циркулирующих частиц ЛПНП повышают риск их отложения в субэндотелиальном матриксе, а уменьшение содержания ЛПВП ограничивает обратный транспорт холестерина от тканей к печени [14, 15]. Атерогенность комбинированной дислипидемии, наблюдаемой при ожирении у детей, проявляется в структурных и функциональных сосудистых изменениях, которые можно оценить неинвазивно в виде увеличения ТКМ сонной артерии. В группах сравнения этот показатель имел достоверные отличия ($p < 0,001$), преобладая в основной группе (0,422 ± 0,007 мм), над контрольной (0,352 ± 0,009 мм). Таким образом, сосудистые изменения при ожирении, по-видимому, происходят уже в детском возрасте.

Выявляя факторы, достоверно действующие на атерогенез, мы сравнили группы детей с ожирением и АГ, отличающиеся по толщине intima media, по полу, возрасту, антропометрическим и лабораторным параметрам. Увеличение толщины комплекса intima media, несмотря на отсутствие достоверных отличий во всех группах ($p > 0,05$), было связано с увеличением возраста, ИМТ и ОТ. Достоверных различий в концентрациях липидов (ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, АпоВ, АпоА1) методом однофакторного дисперсионного анализа в различных группах не получено ($p > 0,05$). Для холестериновых

фракций сывороточных липидов (ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) это было также показано в работах и других авторов [18]. Markus Juonala et al. [11] доказали достоверную связь отношения Апо А1 и АпоВ, измеренных в детстве и субклинического атеросклероза, определяемого по ТКМ, в дальнейшей жизни. Для взрослой популяции концентрации аполипопротеинов В и А1 и их отношения являются ведущими прогностическими факторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [16,17]. Поэтому, несмотря на отсутствие достоверных различий в концентрациях липидов, для изучения возможности различных классов липидов и их отношений (индексов), описанных в литературе, предсказывать атерогенные изменения intima media у детей с ожирением и АГ в подростковом возрасте, с помощью ROC анализа мы оценили их возможность прогнозировать начальные стадии атерогенеза - наибольшую толщину intima media (0,6мм), измеренную в основной группе.

Нами было выбрано три варианта липидных соотношений:

- индекс атерогенности (ИА), традиционно использующийся в отечественной медицине [19], где ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП;

- АпоВ/АпоА1, согласно многочисленным литературным источникам, обладающий наилучшими свойствами предсказывать риск атеросклеротических изменений у детей во взрослом возрасте [11, 20];

- ХС ЛПНП / ХС ЛПВП [20]

При анализе ROC кривой, было показано, что отношение АпоВ/АпоА1 является достоверным предиктором атерогенеза у детей с ожирением и АГ, и может быть использовано для прогноза изменений интимы сосудов в подростковом возрасте. Согласно координатам ROC-кривой, наибольшая чувствительность и специфичность соответствовала значению отношения АпоВ/АпоА1 равному 0,46. Таким образом, при значениях этого липидного индекса больше 0,46, можно с достоверной точностью предположить, что у ребенка с ожирением и АГ имеются начальные стадии атерогенеза.

Таблица 3. ROC-анализ

Липидный индекс	Площадь под ROC кривой	p
ИА	0,575	0,348
АпоВ/АпоА1	0,673	0,03*
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	0,606	0,077

Примечание: * - значение достоверно при уровне значимости менее 0,05

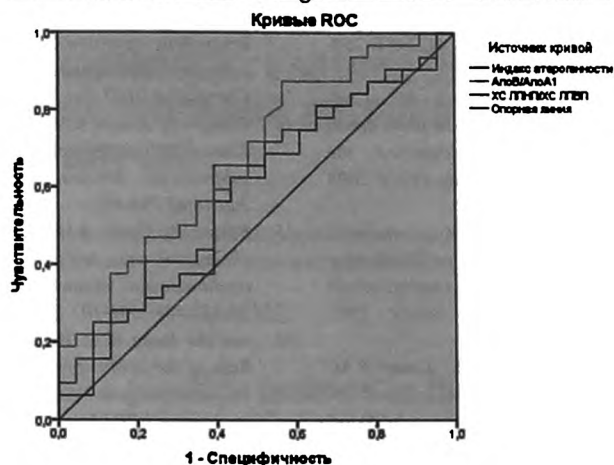


Рисунок 1. ROC-кривая

Нами показано, что рост индекса АпоВ/АпоА1 у пациентов с ожирением и АГ являются достоверными предикторами увеличения ТКМ в подростковом возрасте. Это может свидетельствовать о том, что концентрация аполипопротеинов А1 и В - лучший индикатор функции сывороточных липидов, чем их холестериновые фракции. Учитывая отсутствие достоверной прогностической значимости ИА ($p=0,348$), его нельзя использовать для оценки процессов атерогенеза у подростков с ожирением и АГ (таблица 3, рисунок 1).

Выводы

1. Нами получены оптимальные, допустимые и патологические значения для концентраций ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и аполипопротеинов А1 и В у детей.
2. Аполипопротеины А1 и В могут использоваться для оценки риска начальных стадий атеросклеротических изменений интимы у детей с ожирением и АГ. При значении их отношения (АпоВ/АпоА1) более 0,46 можно с достоверной вероятностью предположить начальные признаки субклинического атеросклероза.
3. У детей групп риска по развитию вторичных дислипидемий, прежде всего, с ожирением и АГ, необходимо

проводить полный липидный скрининг, включая оценку уровня аполипопротеинов А1 и В.

4. Несмотря на отсутствие достоверной связи между концентрациями отдельных классов липидов и ТКМ, приведенные выше выводы подтверждают роль липопротеинов сыворотки в развитии атеросклероза у детей, что позволяет относить данную когорту пациентов к группе высокого риска по формированию сердечно-сосудистых заболеваний в последующие периоды жизни. ■

Устюжанина М.А., ассистент, очный аспирант кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург;
Ковтун О.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург;
Царькова С.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Устюжанина М.А., 620028, г.Екатеринбург, ул. Нагорная, дом 48. Телефон (343)246-87-88, ustmargarita@mail.ru, +79222186086

Литература:

1. Всемирная организация здоровья. Информационный бюллетень №310. Май 2014 г.
2. Ford E.S., Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27;50(22):2128-32.
3. McGill H.C., Jr. McMahan C.A., Zieske A.W. et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Aug;20(8):1998-2004.
4. 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 May 16;285(19):2486-97.
5. Cook S., Kavey R., Ellen W. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatric Clin North Am.* 2011 December; 56(6): 1363-1373.

6. Климов А. Н. Причины и условия развития атеросклероза. *Превентивная кардиология*. М.: 1977. 260-321.
7. Raitakari O.T., Juonala M., Kähönen M. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2277-83.
8. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995 Mar;26(3):386-91.
9. Davis P.H., Dawson J.D., Riley W.A., Lauer R.M. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001 Dec 4;104(23):2815-9.
10. Li S., Chen W., Srinivasan S.R. et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2271-6.
11. Juonala M., Viikari J.S., Kähönen M. et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 22;52(4):293-9.
12. Куликов В.П., Доронина Н.Л., Шульгина Л.Э., Дическул М.Л., Беспалов А.Г., Федюнина Н.Г., Засорин С.В., Тимошенская Н.В., Хорев Н.Г. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. М.: «Стром»; 2007:165
13. Tabas I., Williams K.J., Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007 Oct 16;116(16):1832-44.
14. Campos H, Arnold K.S., Balestra M.E., Innerarity T.L., Krauss R.M. Differences in receptor binding of LDL subfractions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Jun;16(6):794-801.
15. Barter P., Gotto A.M., La Rosa J.C. et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1301-10.
16. van der Steeg W.A., Boekholdt S.M., Stein E.A. et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*. 2007 May 1;146(9):640-8.
17. Walldius G., Jungner I., Holme I., High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001 Dec 15;358(9298):2026-33.
18. Reinehr Thomas, Kiess Wieland, Gideon de Sousa et al. Intima media thickness in childhood obesity relations to inflammatory marker, glucose metabolism and blood pressure. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2006 55:113–118
19. Климов А. Н. Причины и условия развития атеросклероза // *Превентивная кардиология* / Под ред. Г. И. Косицкого - М., 1977, - С. 260-321.)
20. S. Savas Erdevci; E. Simsek; Yildiz Dallar; Zeynep Biyikli Utility of ApoB/ApoA1 ratio for the prediction of cardiovascular risk in children with metabolic syndrome. *Indian J Pediatr* (2010) 77:1261–1265