

Самарина О.В., Ковтун О.П., Царькова С.А.

## Актуальна ли концепция факторов риска в развитии артериальной гипертензии у детей?

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

Samarina O., Kovtun O., Tsarkova S.

### Is concept of risk factors actual in development of arterial hypertension in children?

#### Резюме

Целью нашего исследования было оценить роль перинатальных, биологических, средовых и генетических факторов риска в развитии АГ у детей. Нами обследованы 141 ребенок с первичной артериальной гипертензией (АГ) и 99 детей с нормальным уровнем артериального давления (АД). У 54 детей основной группы и 30 детей контрольной группы исследованы полиморфизмы генов, ассоциированных с развитием АГ. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Нами установлено, что роль генетических полиморфизмов и их сочетаний в повышении АД у детей достигает 43%, в остальном проценте случаев к развитию раннего дебюта заболевания приводят неблагоприятные эндогенные и средовые факторы. Выявлено, что важную роль в формировании раннего дебюта АГ играет индивидуальное накопление эндогенных, средовых и генетических факторов риска у детей. У детей с АГ фиксируется сочетание более 6 эндогенных и средовых факторов риска, а также достоверно чаще встречается комбинированное носительство полиморфизмов, ассоциированных с нарушением водно-солевого и липидного обменов в организме (ADD1+ CYP11B2+ GNB3).

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, дети, ранний дебют, факторы риска, генетические полиморфизмы

#### Summary

The aim of this study was to evaluate roles of perinatal, biological, environmental and genetic risk factors in development of arterial hypertension in children. We evaluated 141 children with essential hypertension and 99 children with normal blood pressure. 54 hypertensive children and 30 normotensive patients have been examined on genetic polymorphisms associated with essential hypertension. Ambulatory blood pressure monitoring has been performed in all children. Genetic predisposition in our study accounts for 43%, whereas in 57% high blood pressure has been associated with environmental and endogenic factors. We've found that essential role in development of hypertension in children belongs to individual accumulation of risk factors, i.e. endogenic, environmental, genetic. Children with hypertension had the combination of more than 6 risk factors, however combination of genetic polymorphisms (ADD1+ CYP11B2+ GNB3) plays an essential role in development of primary hypertension in children

**Keywords:** primary hypertension; early onset; children; cardiovascular risk factors; genetic polymorphisms

#### Введение

В настоящее время стало очевидным, что эссенциальная артериальная гипертензия является важной проблемой и в педиатрии. Так, в последние два десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости среди детей, и связано это с эпидемией детского ожирения, наблюдающейся в мире [1]. В настоящее время распространенность данного заболевания по данным разных авторов составляет 3,5 - 5% [2, 3].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с АГ, не вызывает сомнений и подтвержден многочислен-

ными крупными эпидемиологическими исследованиями [4]. До недавнего времени доминировала точка зрения о том, что факторы сердечно-сосудистого риска в основном влияют на смертность в пожилом возрасте, при этом лиц молодого возраста относили к группе низкого риска.

Несмотря на то, что факторы риска АГ достаточно хорошо изучены во взрослой популяции, факторы, приводящие к дебюту заболевания в детском возрасте, окончательно не установлены. Не ясна роль полиморфизмов генов-кандидатов в развитии раннего дебюта АГ. И хотя у большинства детей заболевание не сопровождается развитием инфарктов

Таблица 1. Исследованные полиморфизмы кандидатных генов

Ген	Полиморфизм	Механизм повышения АД
Геп α-аддуктина I	ADD1 G1378T (G460T)	повышение реабсорбции натрия
Ангиотензиноген	AGT C521T (T174M)	увеличение концентрации ангиотензиногена в плазме
	AGT T704C (M235T)	
Геп рецептора ангиотензина II 1-го типа	AGTR1 A1166C	повышение активации рецепторов ангиотензина II 1-го типа и нарастание активности ангиотензина II
Геп рецептора ангиотензина II 2-го типа	AGTR2 G1675A	нарушение вазодилатации и выведения натрия
Ген альдостеронсинтазы	CYP11B2 C(-344)T	повышение альдостерон-рениновой активности в плазме
Ген G-протеин бета-3 субъединицы	GNB3 C825T	способствует накоплению липидов внутри клетки и липогенной трансформации клетки
Ген нитрооксидсинтазы-3	NOS3 T(-786)C	нарушение вазодилатации
	NOS3 G894T (G298A)	

и инсультов, исследования последних лет доказывают, что тяжелая форма первичной АГ у детей в отсутствие адекватного лечения имеет худший прогноз, чем у взрослых [3, 5] и почти в 30% случаев сопровождается поражением органов-мишеней [6]. Следовательно, раннее выяснение факторов, участвующих в развитии АГ у детей и подростков, позволит выделить группу лиц с высоким риском формирования заболевания и проводить у них целенаправленные профилактические мероприятия, а также своевременно выявить первые признаки болезни и начать лечение.

**Материалы и методы**

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Основную группу наблюдения составили 141 ребенка с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 17 лет, включительно (средний возраст 14,5±2,41). АГ диагностировалась в случае, если средний уровень САД и/или ДАД при трех измерениях на трех визитах с интервалом в 2 недели был равен или превышал 95-й перцентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [7]. Для установления степени ожирения использовались номограммы индекса массы тела (ИМТ) для определенного возраста и пола [ИМТ = масса, кг: (рост, м)<sup>2</sup>]. Масса тела в пределах 85-95-го перценталя ИМТ оценивалась как избыточная, свыше 95-го перценталя – как ожирение [8]. Критериями включения в основную группу являлись: наличие у ребенка эссенциальной АГ; отсутствие ранее проводимой медикаментозной гипотензивной терапии. 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 ребенка в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст 14,76 ± 2,29). Условием включения в контрольную группу были: отсутствие жалоб на повышение артериального давления в анамнезе, нормальное артериальное давление при трехкратном измерении на трех визитах с интервалом в 2 недели, соответствие возрасту физического и нервно-психического развития, отсутствие обострений хронических заболеваний в течение шести предшествующих месяцев.

Для оценки генетической предрасположенности к формированию АГ в детском возрасте нами проанализировано 9 точковых мутаций генов-кандидатов (G1378T гена ADD1, M235T (T704C) и T174M (C521T) гена AGT, A1166C гена AGTR1, G1675A гена AGTR2, C344T гена CYP11B2, C825T гена GNB3, T786C и G894T (G298A) гена NOS3) у 54 детей основной группы и 30 детей контрольной группы (табл.1).

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы STATISTICA 10. Основные методы статистического анализа данных включали проведение однофакторного дисперсионного, корреляционного анализов. Различия считались статистически значимыми при достижении уровня  $p < 0,05$ . С помощью метода эпидемиологической статистики были рассчитаны относительный риск (RR), отношение шансов (OR) и их доверительные интервалы (95% CI).

**Результаты и обсуждение**

Характеристика групп и анализируемые факторы риска представлены в таблице 2. У детей с высоким АД достоверно чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), регистрировались такие факторы риска как отягощенная наследственность – у 94%; патологическое течение беременности (ОАА, угрозы прерывания, гестоз, повышение АД, ХФПН) – у 93%; перинатальное поражение ЦНС – 72%; пассивное курение – 52%; избыточная масса тела – 67%; нарушение режима дня – 64%.

Нами проанализировано индивидуальное накопление факторов риска у детей основной и контрольной групп. 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. В среднем у детей основной группы регистрировалось 6 факторов риска, в то время как у лиц группы контроля только 3,5,  $p < 0,05$  (рис.1). При этом наибольший риск развития АГ наблюдался при сочетании таких факторов у ребенка, как избыточная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ в семье, патологическое течение беременности у матери и курение родителей (RR, 11,9; 95%CI, 1,6-88,2;  $p = 0,01$ ), рис.2.

Таблица 2. Частота факторов риска артериальной гипертензии среди больных и в группе контроля, М ± SD

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
N	141	99
Возраст, лет	14,5±2,41	14,76 ± 2,29
М / Ж	122 / 19	59 / 40
Рост	171,0 ± 15,2*	166,0 ± 12,2
Вес	76,4 ± 21,5*	54,5 ± 11,2
Индекс массы тела	25,9 ± 5,4*	19,5 ± 2,5
Офисные измерения САД, мм.рт.ст.	142,8 ± 9,6*	109,2 ± 2,7
Офисные измерения ДАД, мм.рт.ст.	77,5 ± 8,6*	67,4 ± 9,3
Среднее САД при СМАД за 24 часа, мм.рт.ст.	131,7 ± 8,6*	111,7 ± 7,9
Среднее ДАД при СМАД за 24 часа, мм.рт.ст.	71,2 ± 7,2*	60,5 ± 4,6
ИММЛЖ, г/м <sup>2,7</sup>	33,6 ± 6,7*	22,92 ± 5,31
Наследственность отягощена, % (абс)	94%* (132)	70% (69)
Патология беременности (ОАА, ХФПН, угроза прерывания беременности, гестоз), % (абс)	93%* (131)	53% (53)
Вес при рождении, М ± σ	3335,9 ± 534,4*	3340,2 ± 419,8
Перинатальная патология ЦНС, % (абс)	72 %* (101)	28 % (28)
Социальный статус средний и выше среднего, количество семей, % (абс)	34 %* (48)	49 % (49)
Неполная семья, количество семей, % (абс)	33%* (47)	21% (21)
Курение родителей, % (абс)	52%* (73)	34% (34)
Ребенок курит, % (абс)	8% (11)	4% (4)
Низкая физическая активность, % (абс)	73% (103)	67% (66)
Нарушение режима дня, % (абс)	64%* (90)	39% (39)
- сон менее 8 часов/день	50%* (70)	31% (31)
- РС, TV более 3 часов/день	50%* (70)	24% (24)
Уровень холестерина, М ± σ	4,01±0,73	3,9 ±0,45
Избыточная масса тела, % (абс)	67%* (95)	8% (8)
Особенности личности (перепады настроения, плаксивость, раздражительность, тревожность), % (абс)	30% (42)	26% (26)

Примечание: \*-p <0,05 различия достоверны при сравнении с контрольной группой



Рисунок 1.  
Индивидуальное накопление факторов риска в группах

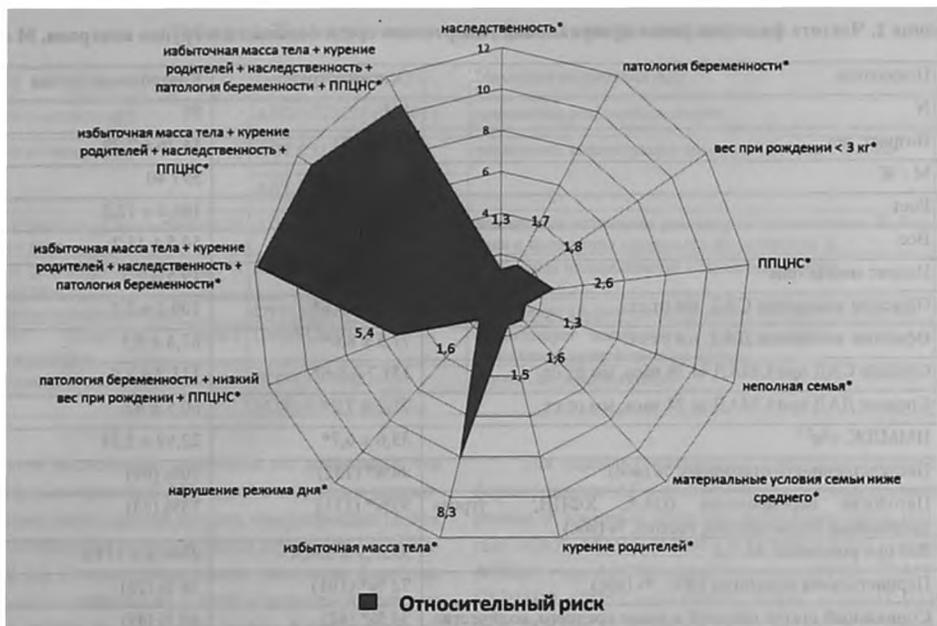


Рисунок 2. Относительный риск формирования артериальной гипертензии у детей

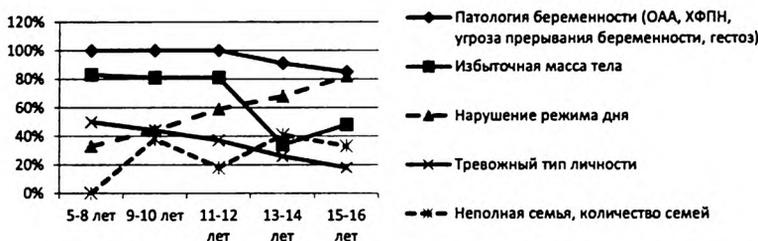


Рисунок 3. Частота регистрации факторов риска у детей с АГ в зависимости от возраста.

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.

При анализе роли полиморфизмов кандидатных генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса у детей, установлены достоверные взаимосвязи между представителем ряда полиморфных аллелей с возрастом дебюта заболевания. В группе детей с АГ достоверно чаще, чем в группе контроля встречался полиморфизм гена альдостеронсинтазы (CYP11B2),  $p < 0,05$  (рис 4).

Нами выявлена ассоциация полиморфизма С344Т гена CYP11B2 с развитием АГ у детей по 3 моделям наследования: аддитивной (OR = 4,14, 95%CI = 1,10-15,54,  $p = 0,01$ ), рецессивной (OR = 4,14, 95%CI = 1,10-15,54,  $p = 0,03$ ) и мультипликативной (OR = 2,24, 95%CI = 1,17-4,29,  $p = 0,01$ ). Рецессивная модель наследования полиморфизма G1675A гена AGTR2 также достоверно 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.

Установлена ассоциация ТТ-генотипа полиморфизма С825Т гена G-протеин бета 3 субъединицы (GNB3) с возрастом дебюта заболевания. Возраст дебюта заболевания был раньше у лиц с генотипом ТТ, чем у детей гетерозигот СТ и достоверно меньше, чем у пациентов с вариантом СС,  $p < 0,05$  (рис. 5). Средний возраст дебюта заболевания у детей с ТТ генотип гена GNB3 был равен  $8,6 \pm 1,2$  годам. В группе детей с гомозиготным СС-вариантом гена GNB3 средний возраст дебюта заболевания равнялся  $12,3 \pm 3,0$  годам.

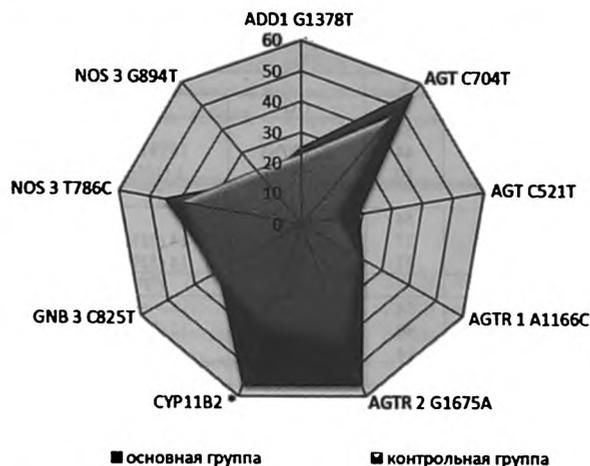


Рисунок 4. Частота встречаемости генетических полиморфизмов в сравниваемых группах.

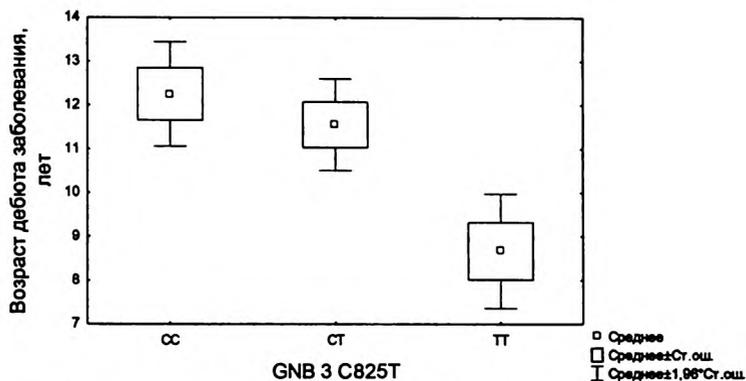


Рисунок 5. Ассоциация возраста дебюта заболевания с полиморфизмом гена GNB3 у пациентов

При анализе ген-генных сочетаний, контролирующих различные звенья патогенеза заболевания, установлено, что для большинства детей с артериальной гипертензией было характерно сочетание полиморфизмов генов, контролирующих работу ренин-ангиотензиновой системы (ADD1/AGT/AGTR1/AGTR2) и гена, отвечающего за выработку альдостерона (CYP11B2), что 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;  $p = 0,01$ .

При проведении множественного регрессионного анализа нами установлено, что роль генетических полиморфизмов и их сочетаний в повышении АД у детей достигает 43%, в остальном проценте случаев к развитию

раннего дебюта заболевания приводят неблагоприятные эндогенные и средовые факторы. При этом наибольшее значение в возрасте дебюта заболевания имеет комбинированное носительство полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением водно-солевого и липидного обмена в организме (ADD1+ CYP11B2+ GNB3). По данным других авторов вклад генетической предрасположенности в повышении АД составляет 40 - 50 % среди взрослой популяции [9, 10]. Следовательно, полученные нами данные подтверждают, что концепция факторов риска применима не только у взрослых, но и у детей. Уже в детском возрасте начинается накопление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, с возрастом число факторов риска увеличивается и достигает своего максимума у лиц старше 60 лет.

Также 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 нитрооксидсингтазы (T786C гена NOS3) (табл. 3).

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	
<b>G1378T гена ADD1</b>					
ППЦНС в анамнезе:	54				0,02*
- присутствует	44	22 (50%)	18 (41%)	4 (9%)	
- отсутствует	10	9 (90%)	1 (10%)	0	
<b>T704C гена AGT</b>					
		TT	TC	CC	
Нарушение режима дня:	54				0,04*
- присутствует	27	2 (7%)	14 (52%)	11 (41%)	
- отсутствует	27	7 (26%)	14 (52%)	6 (22%)	
<b>C521T гена AGT</b>					
		CC	CT	TT	
Избыточная масса тела:	54				0,04*
- присутствует	40	28 (70%)	12 (30%)	0	
- отсутствует	14	7 (50%)	5 (36%)	2 (14%)	
<b>G1675A гена AGTR2</b>					
		GG	GA	AA	
Патология беременности:	54				0,03*
- присутствует	51	18 (35%)	6 (12%)	27 (53%)	
- отсутствует	3	3 (100%)	0	0	
<b>C344T гена CYP11B2</b>					
		CC	CT	TT	
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%)	
<b>T786C гена NOS3</b>					
		TT	TC	CC	
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

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.

Положительная взаимосвязь носительства генотипов CT, TT полиморфизма C344T гена CYP11B2 получена с пассивным курением и избыточной массой тела.

### Заключение

Таким образом, развитие АГ в детском возрасте связано с накоплением у ребенка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и прежде всего с сочетанием таких факторов как избыточная масса тела, отягощенная наследственность по АГ, патологическое течение беременности у матери, наличие ППЦНС в анамнезе и пассивное курение. Роль генетических полиморфизмов и их сочетаний в повышении АД у детей достигает 43%, в остальном проценте случаев к развитию раннего дебюта заболевания приводят неблагоприятные эндогенные и средовые факторы. Наиболее ранний дебют АГ наблюдается у детей-носителей генотипа TT полиморфизма C825T гена G-протеин бета 3 субъединицы (GNB3). Также артериальная гипертензия у детей ассоциирована с полиморфизмами: C-344T гена альдостеронсингтазы (CYP11B2), G1675A гена рецептора ангиотензина II 2-го типа (AGTR2), C825T 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). ■

Самарина О.В. – детский кардиолог, ассистент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, член *International Society of Hypertension*, Европейской ассоциации детских кардиологов; Ковтун О.П. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; Царькова С.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП. Автор, ответственный за переписку: Самарина Ольга Вячеславовна, 620072, г. Екатеринбург, ул. Сыромятова, дом 9, квартира 118, тел.: 8(922)2019005, olga.v.samarina@gmail.com

## Литература:

1. Flynn J, Ingelfinger J, Portman R.. *Pediatric hypertension*. 3rd ed. Humana press: 2013.
2. Flynn J.T. Adiposity, the sympathetic nervous system, and childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2013; 62(4): 689-90.
3. Falkner B., Gidding S.S. Is the SPRINT Blood Pressure Treatment Target of 120/80 mm Hg Relevant for Children? *Hypertension*. 2016 May; 67(5): 826-8.
4. DeBette S., Saba Y., Vojinovic D., et al. 19th Workshop of the International Stroke Genetics Consortium, April 28-29, 2016, Boston, Massachusetts, USA: 2016.001 MRI-defined cerebrovascular genomics-The CHARGE consortium. *Neurol Genet*. 2017 Mar 30;3(1 Suppl 1):S2-S11.
5. Xi B., Zhang T., Li S. et. al. Can Pediatric Hypertension Criteria Be Simplified? A Prediction Analysis of Subclinical Cardiovascular Outcomes From the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):691-696.
6. Lee H., Kong Y.H., Kim K.H., Huh J., Kang I.S., Song J. Left ventricular hypertrophy and diastolic function in children and adolescents with essential hypertension. *Clin Hypertens*. 2015 Oct 22;21:21.
7. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение к журналу. 2009; 8 (4): 253-88.
8. Козлова Л.В., Щербакова М.Ю. Метаболический синдром. В: Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. Т.2. 452-471.
9. Acelajado M.C., Calhoun O.A., Oparil S. Pathogenesis of hypertension. In: Black H.A., Elliott W.J. editors. *Hypertension: A Companion (a Braunwald's Heart Disease)*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2013: 12-26.
10. Wang X., Xu X., Su S. et al. Familial aggregation and childhood blood pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(1): 509.