

**А.Н. Беловол**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **И.И. Князькова**, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології; **Т.В. Фролова**, д.м.н., професор, кафедра пропедевтики педіатрії № 1, Харківський національний медичний університет

## К вопросу о коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков

**Заболеемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжают оставаться одними из важнейших проблем в мире. Так, по данным ВОЗ, в 2008 г. от ССЗ умерли 17,3 млн человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 млн человек умерли вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 млн человек – в результате инсульта. По прогнозам экспертов, к 2030 году около 23,6 млн человек умрет от ССЗ, главным образом от болезней сердца и инсульта, которые останутся основными причинами смерти. Согласно оценкам болезни сердца, инсульт и диабет понижают ВВП на 1-5% в странах с низким и средним уровнем дохода, переживающих быстрый экономический рост, так как значительное число людей умирают преждевременно. Например, за 10 лет (2006-2015 гг.) Китай потеряет 558 млрд долларов из-за болезней сердца, инсульта и диабета вместе взятых. Для реального изменения существующего положения наибольшее значение имеет проведение первичной профилактики ССЗ, в основу которой положена концепция факторов риска ССЗ, подтвержденная многочисленными эпидемиологическими и клиническими исследованиями.**

На протяжении многих лет доминировала точка зрения о том, что факторы риска в основном влияют на заболеваемость и смертность от ССЗ в пожилом возрасте. Детей, подростков и лиц молодого возраста традиционно относили к группе низкого риска ССЗ. Однако эпидемиологические исследования убедительно показали высокую распространенность сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте. Так, за последние 7 лет в 2,1 раза возросла частота патологии органов кровообращения среди детей в возрасте до 14 лет, большая часть изменений сердечно-сосудистой системы носит функциональный, зачастую обратимый характер. Кроме того, установлено, что в возрасте 18-55 лет самые низкие показатели смертности от сердечно-сосудистых причин наблюдаются у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД) и при отсутствии гиперхолестеринемии и некоторых других факторов риска. Это исследование положило начало провозглашению новых целей в предупреждении развития ССЗ начиная с подросткового возраста. Интерес к данной проблеме возрос в последнее десятилетие, когда была установлена высокая распространенность факторов риска ССЗ в указанной возрастной группе. В ноябре 2011 г. в городе Орландо (США) на сателлитном симпозиуме Американской ассоциации сердца (АНА) Американская академия педиатрии (ААР) представила новое руководство по раннему выявлению и коррекции факторов риска ССЗ у детей и подростков.

Ниже приведен анализ современных представлений о патогенезе ССЗ, факторах риска их развития и профилактических мероприятиях.

### Факторы риска ССЗ и развитие атеросклероза у детей

Атеросклероз – патология, характеризующаяся очень ранним началом. Кроме того, в ходе многочисленных эпидемиологических исследований было показано, что атеросклероз – это полиэтиологическое заболевание. Немало предположений к возникновению атеросклеротического процесса закладываются в детском возрасте аналогично факторам риска развития ССЗ у взрослых, в частности наследственная отягощенность по преждевременному развитию ССЗ у ближайших родственников, гиподинамия, курение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, избыточная масса тела и ожирение, нарушения углеводного обмена и др. Таким образом, факторами риска ССЗ являются:

- семейный анамнез;
- возраст;
- пол;
- питание/диета;
- гиподинамия;

- табакокурение;
- повышение уровня АД;
- дислипидемия;
- избыточная масса тела/ожирение;
- сахарный диабет (СД);
- метаболический синдром (МС);
- перинатальные факторы;
- маркеры воспаления.

Важно подчеркнуть, что существуют еще и специфические факторы риска развития ССЗ, выявляемые главным образом у детей, такие как перенесенная болезнь Кавасаки или внутриутробная задержка роста плода.

Атерогенез представляет собой сложный, многоступенчатый процесс, начинающийся с повреждения эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность сосудистой стенки. В ходе прогрессирования заболевания в просвете сосудов формируется фиброзная бляшка, состоящая из покрышки, включающей гладкомышечные клетки и фиброзную ткань под слоем эндотелия, и ядра, содержащего желтоватые жиры. Доказано, что бляшки – результат прогрессирующего воспаления и клеточной пролиферации, возникающей в ответ на различные формы повреждения сосудов. Кульминацией атеросклеротического процесса, развивающегося на протяжении всей жизни, являются инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий и разрыв аневризмы аорты.

Несмотря на то что клинические проявления ССЗ, связанных с атеросклерозом, более свойственны взрослым, атеросклеротические повреждения сосудов обнаруживают и у маленьких детей. Анатомические изменения в аорте, коронарных артериях и артериях почек у подростков и молодых взрослых ассоциируются с факторами риска ССЗ в детстве. Исследование PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) показало, что у подростков в возрасте 15 лет, умерших от травм, несчастных случаев и т.д., выраженность атеросклеротического поражения сосудов была тесно связана с неблагоприятным профилем традиционных факторов риска. В другом исследовании с применением аутопсий Bogalusa Heart Study подтверждено, что атеросклеротический процесс начинается в детстве, а наличие и выраженность ранних изменений артерий ассоциируются с наличием и выраженностью стандартных факторов риска, таких как повышение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), повышение АД и ожирение.

В настоящее время изучение развития атеросклероза и поражения органов-мишеней можно осуществлять с помощью неинвазивных методов. Так, проведение ультразвукографии сонных артерий позволяет определить толщину

комплекса интима-медии (ТИМ) сонных артерий, электронно-лучевой компьютерной томографии – содержание кальция в стенках артерий, ультразвуковой визуализации – потокозависимую дилатацию плечевой артерии (flow-mediated dilation, FMD), эхокардиографии – массу миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Продемонстрировано, что у подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и значительным повышением уровня ХС ЛПНП выявляется увеличение содержания кальция в коронарных артериях, увеличение ТИМ и нарушение эндотелиальной вазодилатации. У детей с АГ наблюдается увеличение ТИМ и массы ЛЖ, а также эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ. У детей с СД I типа определяется эндотелиальная дисфункция и, по данным ряда исследований, увеличивается ТИМ. Отмечено, что у детей и лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом по инфаркту миокарда наблюдается увеличение ТИМ и содержания кальция в коронарных артериях, а также нарушение эндотелиальной вазодилатации. Установлена взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, определяемой с помощью ультразвука и плевтизографии, и курением (пассивным и активным), и ожирением, причем у детей с избыточной массой тела регулярные физические нагрузки улучшают эндотелиальную функцию. Продемонстрировано, что у детей с тяжелой формой ожирения и нарушением толерантности к глюкозе гипертрофия ЛЖ ассоциируется с увеличением смертности.

На сегодняшний день проведено большое количество проспективных научных исследований, подтверждающих, что обнаружение повышенного уровня ОХС в детском возрасте коррелирует с ранней манифестацией атеросклероза у взрослых.

### Повышение артериального давления

Артериальная гипертензия определяется как состояние, при котором средний уровень систолического и/или диастолического АД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

АГ является существенным и независимым фактором риска раннего развития ССЗ, которые определяют качество жизни. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ее истоки лежат в детском и подростковом возрасте. В эпидемиологических исследованиях установлено, что эссенциальная гипертензия взрослых начинается в детском возрасте, чаще манифестирует в 14-15 лет и персистирует на протяжении всей жизни. У детей частота АГ колеблется от 2,4 до 18. Во многих случаях заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет его



А.Н. Беловол



И.И. Князькова



Т.В. Фролова

выявление, а значит, и своевременное лечение. Вариация в показателях распространенности АГ в детских и подростковых популяциях представленных исследований отражает главным образом принятую методологию оценки АД: критерий нормальности показателей АД, возраст, количество визитов и измерений на каждом визите, продолжительность проспективного наблюдения.

Тесная связь повышенного АД с развитием в дальнейшем гипертонической болезни требует внимательного отношения к каждому факту повышения АД у ребенка. Отмечено, что возникновение и прогрессирование АГ у детей также тесно связаны с наличием факторов риска, которые продолжают оказывать влияние и во взрослом возрасте, осложняют течение АГ и способствуют развитию ранних кардиоваскулярных осложнений.

В возрастной группе от 3 до 11 лет ожирение становится все более важной причиной повышения АД. Повышенное АД у подростков в сочетании с избыточной массой тела и ожирением являются самыми мощными предикторами развития АГ во взрослом возрасте.

В обновленной версии эксперты рекомендуют проводить ежегодную оценку уровня АД у всех детей старше 3 лет. Для выявления АГ, избыточной массы тела и ожирения у подростков, последующего контроля за возрастной динамикой, эффективность лечебных и профилактических мероприятий необходимо использовать стандартные методы оценки их антропометрических параметров и значений АД. Обнаружение перечисленных нарушений в подростковом возрасте дает возможность раннего вмешательства в процесс развития ожирения, что позволяет врачу сосредоточиться на поддержании массы тела в период роста ребенка в отличие от мер, направленных на потерю избыточного веса в будущем. Важное место отводится диете и физической активности. Кроме того, необходимо ограничить ежедневное потребление натрия.

Состояниями, при которых следует контролировать уровень АД у педиатрических пациентов в возрасте до 3 лет, являются:

- патология раннего возраста (недоношенность, внутриутробная гипотрофия и другие осложнения новорожденных, требующие интенсивной терапии);
- врожденные пороки сердца;
- рецидивы инфекции мочевыводящих путей, гематурия или протеинурия;
- установленная патология почек или урологические пороки развития;

- отягощенная наследственность по заболеваниям почек;
- после трансплантации органов;
- злокачественные новообразования или трансплантация костного мозга;
- прием лекарственных средств, способных вызвать повышение АД;
- другие системные заболевания, ассоциированные с АГ (нейрофиброматоз, туберозный склероз и др.);
- повышение внутричерепного давления.

Во всех возрастных группах рекомендуется проводить оценку массы ЛЖ с помощью эхокардиографии с целью выявления поражения органов-мишеней. Исследование следует проводить у пациентов с АГ 2 стадии и персистенцией АГ 1 стадии. Такой подход помогает в определении необходимости в фармакологической коррекции АГ.

Использование гипотензивных препаратов у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных средств и особенностей их фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению ряда препаратов в детском и подростковом возрасте и четких возрастных формулярных рекомендаций.

#### Дислипидемия

У детей с семейной предрасположенностью особенно актуально раннее выявление предвестников атеросклероза. Одним из основных механизмов формирования атеросклероза является нарушение липидного обмена, которому, несомненно, следует уделять особое внимание. Дислипидемии представляют собой своеобразный фундамент атеросклеротического процесса. У больных с атеросклерозом нарушения липидного обмена могут иметь различные проявления: увеличение уровня атерогенных фракций – ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), способствующих доставке ХС в ткани; снижение уровня антиатерогенной фракции – ХС ЛПВП, благодаря которым происходит экстракция ХС из периферии. Нарушение соотношения транспортных белков (апопротеинов), интенсификация окислительной модификации ХС ЛПНП, высокий уровень ЛП(а) приводят к подавлению фибринолиза и тромбозу. Все выявленные нарушения могут быть обусловлены наследственными факторами, которые, в свою очередь, активизируются под влиянием факторов риска.

Продемонстрировано, что содержание липидов в сыворотке крови в раннем детстве нарастает, и к 2 годам достигает значений, обнаруживаемых у молодых взрослых. Таким образом, при формулировании рекомендаций в отношении скрининга важно помнить о том, что концентрации в возрасте до 2 лет могут не отражать те величины, которые будут иметь место в последующие годы детства или во взрослом возрасте. Уровни ОХС и ХС ЛПНП выше у девочек, чем у мальчиков ( $p < 0,005$ ), снижаются в период полового созревания (с 10 до 15 лет) и затем снова повышаются. После полового созревания уровни ХС ЛПВП у девушек выше, чем у юношей. Уровни липидов также зависят от расовой и этнической принадлежности. Примерно у 50% детей с исходными уровнями ОХС или ХС ЛПНП  $>75$ -го перцентиля эти значения оставались повышенными спустя 12 лет. Ожирение, курение и применение оральных контрацептивов у подростков способствуют ухудшению липидного профиля во взрослом возрасте.

Эксперты рекомендуют ввести в рутинную практику периодических осмотров оценку уровня ХС у всех детей. Так, скрининг ХС следует проводить не менее 1 раза у детей 9-11 лет и повторно по достижении ими 17-21-летнего возраста. Это положение отличает настоящую версию рекомендаций от предыдущей, в которой исследование содержания ХС в крови считалось необходимым только у детей с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ и высоким уровнем ХС. Выявление дислипидемии и проведение терапевтических вмешательств предполагают обратимость или замедление прогрессирования заболевания, поскольку в этом возрасте изменение образа жизни является более эффективным, чем у 20-30-летних пациентов.

Как отмечалось выше, атеросклероз начинает развиваться в детском возрасте, при этом степень прогрессирования данного заболевания напрямую зависит от наличия и интенсивности традиционных факторов риска ССЗ. Родственники первой линии родства педиатрических пациентов, как правило, относятся к категории лиц молодого и среднего возраста, поэтому наличие у них ССЗ не может быть корректным маркером повышенного риска этих заболеваний у детей. В связи с этим специалисты ААР предлагают расширить изучение семейного анамнеза и учитывать наличие ССЗ у родственников второй линии родства. В свою очередь положительный семейный анамнез должен интенсифицировать оценку факторов риска ССЗ у ребенка.

Таблица 1. Характеристика показателей липидного обмена у детей и подростков\*

Показатель	Желательный	Пограничный	Высокий
ОХС	<170	170-199	≥200
ХС ЛПНП	<110	110-129	≥130
ХС не-ЛПВП**	<120	120-144	≥145
АпоВ	<90	90-109	≥110
ТГ			
0-9 лет	<75	75-99	≥100
10-19 лет	<90	90-129	≥130
ХС ЛПВП	>45	40-45	<40
АпоА-1***	>120	115-120	<115

Таблица 2. Характеристика показателей липидного обмена у лиц молодого возраста\*

Показатель	Желательный	Пограничный	Высокий
ОХС	<190	190-224	≥225
ХС ЛПНП	<120	120-159	≥160
ХС не-ЛПВП**	<150	150-189	≥190
ТГ	<115	115-149	≥150
ХС ЛПВП	>45	40-44	<40

Примечания к таблицам 1, 2: \*Значения представлены в мг/дл. Для перевода в единицы СИ следует результаты ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ХС не-ЛПВП разделить на 38,6, а для ТГ – на 88,6; \*\*ХС не-ЛПВП (определяется путем вычитания ХС ЛПВП от ОХС); \*\*\*Апопротеин А-1 (АпоА-1) является основным компонентом ЛПВП, которые переносят ХС из периферических тканей в печень.

Таблица 3. Причины вторичных гиперлипидемий

Экзогенные	Алкоголь Медикаментозная терапия: - кортикостероиды - изоретиноин - β-блокаторы - некоторые оральные контрацептивы - отдельные препараты для химиотерапии - некоторые антиретровирусные препараты
Эндокринологические заболевания/метаболические нарушения	Гипотиреоз/гипопитуитаризм СД 1 и 2 типа Беременность Синдром поликистозных яичников Липодистрофия Острая интермиттирующая порфирия
Патология почек	Хроническая болезнь почек Гемолитико-уремический синдром Нефротический синдром
Инфекционные заболевания	Острая вирусная/бактериальная инфекция* Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) Гепатит
Патология печени	Заболевания печени и обструктивное поражение билиарного тракта/состояния холестаза Билиарный цирроз Синдром Алажиля
Системные заболевания	Системная красная волчанка Ювенильный ревматоидный артрит
Болезни накопления	Гликогеноз Болезнь Гоше Цистиноз Болезнь Тея-Сакса Болезнь Нимана-Пика
Другие	Болезнь Kawasaki Нервная анорексия После трансплантации органов Выжившие после рака Прогерия Идиопатическая гиперкальциемия Синдром Клайнфельтера Синдром Вернера

\*Исследование отложить до 3 недель и более после инфекции.

Таблица 4. Факторы риска умеренного и высокого уровня при определении дислипидемии

(+) Семейный анамнез: по инфаркту миокарда, стенокардии, кардиохирургическому вмешательству (аортокоронарное шунтирование, стентирование, ангиопластика), внезапной сердечной смерти у родителей, бабушки и дедушки, тети или дяди (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет)
<b>Факторы риска высокого уровня:</b> АГ, требующая медикаментозной терапии (АД ≥99-го перцентиля + 5 мм рт. ст.) Курение сигарет в настоящее время Индекс массы тела (ИМТ) ≥97-го перцентиля Наличие состояний высокого риска (табл. 5) (СД также относится к факторам риска высокого уровня, в рекомендациях Adult Treatment Panel III для взрослых считается эквивалентным ССЗ)
<b>Факторы риска умеренного уровня:</b> АГ, не требующая лекарственной терапии ИМТ ≥95% перцентиля, <97% перцентиля ХС ЛПВП <40 мг/дл Наличие состояний умеренного риска (табл. 5)

Таблица 5. Специфические факторы риска (состояния) ССЗ

<b>Высокого риска:</b> • СД 1 и 2 типа • Хроническая болезнь почек/с терминальной стадией почечной недостаточности/после почечной трансплантации После пересадки сердца Болезнь Kawasaki с образованием аневризм
<b>Умеренного риска:</b> Болезнь Kawasaki с регрессом коронарных аневризм Системные заболевания (системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит) ВИЧ Нефротический синдром

Характеристика уровней липидного профиля представлена в таблицах 1 и 2.

Причины вторичных гиперлипидемий суммированы в таблице 3.

В общей популяции детей и подростков необходимо проводить первичную профилактику, направленную главным образом на оздоровление образа жизни – как ребенка, так и всех членов его семьи. Дети и их родители должны получать в доступной для них форме информацию о здоровом образе жизни, имеющихся у них факторах риска и возможных последствиях.

У здоровых детей для нормализации повышенного уровня ХС зачастую достаточно коррекции питания и повышения физической активности. Основные принципы гиполлипидемической диеты состоят в следующем: снижение веса при его избытке и ХС менее 300 мг/сут; обеспечение общей калорийности диеты на 55% углеводами, на 10-15% –

белками и до 30% – жирами (10% насыщенных, 10% мононенасыщенных и 10% полиненасыщенных жирных кислот), клетчаткой 35 мг/сут, получаемой преимущественно в виде бобовых, а также других овощей и фруктов (CHILD-1). Через 3 мес в случае неэффективности стандартной диеты потребление жиров следует ограничить до менее 25-30% суточной калорийности, включая менее 7% за счет насыщенных жирных кислот, а ХС – до менее 200 мг/сут (CHILD-2-ЛПНП). Большинство исследований по оценке гиполлипидемической диеты были проведены с участием детей в возрасте 8-11 лет, и по их результатам продемонстрирована безопасность диеты и показано значительное снижение уровней ХС ЛПНП в группе вмешательства.

Список литературы находится в редакции.

Продолжение в следующем номере. 37