

© Коллектив авторов, 2009

Е.Г. Бунина<sup>1</sup>, Н.Н. Миняйлова<sup>2</sup>, Ю.И. Ровга<sup>2</sup>, Е.Л. Сундукова<sup>1</sup>, Н.В. Корчагина<sup>1</sup>

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница,  
<sup>2</sup>ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово, РФ

В статье представлены результаты обследования 95 детей с различными формами первичной артериальной гипертензии (стабильная – САГ, лабильная – ЛАГ, гипертония белого халата – ГБХ). Изучали уровень показателей липидного обмена, фактора Виллебранда (ФВ) в крови. Выявлена гиперурикемия у детей со САГ, ЛАГ и ГБХ. У детей со САГ выявлено снижение липопротеидов низкой плотности. У детей и подростков со САГ содержание ФВ оказалось достоверно выше в сравнении с группой контроля.

**Ключевые слова:** дети, подростки, артериальная гипертензия, гиперурикемия, дислипидия, фактор Виллебранда.

Authors examined 95 children with different degree of primary arterial hypertension (stable hypertension – SAH, labile hypertension – LAH, «white coat» hypertension – WCH). Examination included determination of serum uric acid, lipid metabolism, determination of serum von Willebrandt factor (WF). Hyperuricemia was diagnosed in patients with SAH, with LAH and with WCH. Decreased level serum high density lipoproteids was diagnosed in patients with SAH. Serum WF in patients with AH was significantly higher than in control.

**Key words:** children, adolescents, arterial hypertension, hyperuricemia, dyslipidemia, von Willebrandt factor.

Артериальная гипертензия (АГ), являясь одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время представляет собой важную медико-социальную проблему. Огромное значение для практики имеют вопросы раннего выявления, лечения и профилактики АГ детей и подростков, в основу которых положена концепция единых факторов риска [1, 2]. К факторам риска прогрессирования АГ у взрослых относятся гиперурикемия, нарушение жирового обмена, повышение фактора Виллебранда (ФВ) [3–5]. Известны публикации, доказывающие сопряженность сверхконцентраций мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови с феноменом АГ [6, 7]. Существует гипотеза о том, что повышение уровня ФВ не только сопровождает АГ, но и способствует

механизмам ее самоподдержания и прогрессирования [8]. Изменения в липидном составе крови могут выявляться раньше клинически значимого атеросклероза, детский и подростковый возраст в этом плане не является исключением [2, 9].

Открытым, мало изученным остается вопрос о связи уровня МК, ФВ, нарушений липидного обмена со степенью и тяжестью АГ у детей и подростков. Актуальным является изучение взаимосвязи данных метаболитов и их нарушений в крови у подростков с лабильными формами АГ, их сопряженность с другими факторами риска развития гипертонической болезни (ГБ).

Цель исследования – изучить особенности некоторых метаболических показателей (МК, ФВ, холестерин – ХС, триглицериды – ТГ, липопро-

### Контактная информация:

Бунина Елена Геннадьевна – к.м.н., зав. детским гематологическим отделением  
ГУЗ Кемеровской областной клинической больницы  
Адрес: 650066 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22  
Тел.: (3842) 39-64-17/18, E-mail: krot1@kemcity.ru  
Статья поступила 5.10.09, принята к печати 20.01.10.

иды высокой плотности – ЛПВП и липопротеиды низкой плотности – ЛПНП) при различных формах АГ у детей и подростков (лабильной, «белого халата», стабильной), обосновать их значимость как факторов риска ее прогрессирования.

#### Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были сформированы 4 группы (всего 95 чел.) из школьников 12–15 лет, которые прошли обследование в условиях областной многопрофильной больницы г. Кемерово. В 1-ю группу вошли подростки со стабильной первичной АГ (САГ) – 25 человек; во 2-ю группу вошли дети с лабильной первичной АГ (ЛАГ) – 25 подростков; в 3-ю группу – дети с феноменом гипертония «белого халата» (ГБХ) – 25 человек; 4-я группа (группа сравнения) состояла из 20 практически здоровых детей и подростков 12–15 лет, у которых отсутствовали эпизоды повышения АД при динамическом наблюдении в течение 3 месяцев. По возрастному, половому составу и региональной принадлежности пациенты всех групп различий не имели.

Детям 1-й и 2-й групп диагноз САГ и ЛАГ выставлен с использованием результатов суточного мониторирования АД (СМАД), согласно «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертонии у детей и подростков», разработанным Всероссийским научным обществом кардиологов, ассоциацией детских кардиологов России (2003). Критерием диагностики САГ согласно вышеназванным рекомендациям является индекс времени гипертонии не менее 50%, для ЛАГ – 25–50% [3].

Критериями отбора детей в 3-ю группу (с ГБХ) являлась величина офисного АД более 95-го перцентиля для соответствующего пола, возраста и роста, а величина среднедневного АД (по данным СМАД) – менее 95-го перцентиля [10]. Критериями исключения из исследования являлись все формы симптоматической АГ.

Изучали уровень МК в крови, липидный профиль с определением общего ХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП, ФВ.

Содержание ФВ в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа по методике Evans и Osten в модификации Б.Ф. Архипова и Л.З. Баркаган (1982), с реактивами фирмы «Технология-Стандарт».

Нормативные величины составили 60–120% [11].

Определение в сыворотке крови содержания МК проводили ферментативным методом, за диапазон нормативов были приняты концентрация МК сыворотки крови у детей и подростков Кузбасса [12]: в 12–15 лет – 320 мкмоль/л у мальчиков и 300 мкмоль/л у девочек.

В качестве критериев нормолипидемии использовали рекомендации экспертов национальной образовательной программы США по высокому ХС у детей (NCEP FNP III), предложенные на международном консенсусе по детскому ожирению (2006).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного пакета прикладных программ Microsoft Excel – 2000, STATISTICA 5,5, методом вариационной статистики и корреляционного анализа с оценкой критерия (t) Стьюдента, многофакторного анализа и коэффициента линейной корреляции Пирсона (r).

#### Результаты и их обсуждение

В популяции детей и подростков г. Кемерово частота гиперурикемии составляет в среднем 9,5%, в то время как у больных первичной АГ – 62,5% [13]. По результатам [12, 13] величина АД у детей с первичной АГ имела прямую корреляционную связь со значениями гиперурикемии.

Согласно данному исследованию, дети с различными формами АГ имели достоверно более высокие значения МК в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых детей (табл. 1). Следует отметить, что более выражена гиперурикемия была у мальчиков с АГ, чем у девочек. В группе детей со САГ частота встречаемости сверхконцентрации МК в сыворотке крови в 5 раз выше, чем в группе здоровых подростков (72% против 15%,  $p < 0,05$ ), у детей с ЛАГ и ГБХ гиперурикемия встречалась в 4,2 и 3,7 раза чаще (64% и 56% соответственно против 15%,  $p < 0,001$ ). Согласно приведенным данным, можно сделать вывод о прямой линейной зависимости между уровнем АД и частотой гиперурикемии. При этом коэффициент корреляции Пирсона в случае с систолическим АД (САД) составил 0,51.

Г.П. Филиппов и соавт. [14] установили, что повышение содержания ФВ на 1% у детей влечет

Таблица 1

#### Средняя концентрация МК в сыворотке крови у детей и подростков исследуемых групп

Обследованные дети и подростки	МК, мкмоль/л (M±m)			
	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)	3-я группа (n=25)	4-я группа (n=20)
Вся группа	368,9±11*	362,1±14*	357,0±16*	289,0±10
Мальчики	375,1±14*	368,2±10*	362,4±10*	306,0±11
Девочки	349,3±13*	346,8±12*	351,1±14*	272,0±10

Здесь и в табл. 2: \* $p < 0,05$  при сравнении показателей со здоровыми детьми.

Таблица 2

**Характеристика функционального состояния липидного обмена  
у детей и подростков исследуемых групп**

Показатели (M±m)	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)	3-я группа (n=25)	4-я группа (n=20)
ХС, ммоль/л	4,86±0,1	3,73±0,2	4,7±0,2	4,02±0,1
ТГ, ммоль/л	0,98±0,1	0,81±0,1	0,71±0,2	0,68±0,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,04*	1,27±0,03	1,97±0,1	1,8±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,32±0,02	2,12 ±0,02	1,94±0,05	2,10±0,04

повышение риска развития эссенциальной АГ на 2%. Учитывая широкий нормативный диапазон этого фактора, повышение его даже на 10% увеличивает риск заболевания уже на 20%. В нашем исследовании высокие показатели ФВ (выше 120%) регистрировались в 1-й группе в 12% случаев (3 пациента); во 2-й – в 8% случаев и в 3-й – в 8% случаев (по 2 пациента), в 4-й группе таковых не отмечалось. В среднем среди подростков с АГ частота встречаемости высоких значений данного гликопротеида составила 9,3% случаев. Следует отметить, что средний уровень ФВ во всех четырех группах не выходил за пределы нормальных значений и составил в 1-й группе 105,5±4,6%; во 2-й – 85,5±4,7%; в 3-й – 86,4±5,3%; в 4-й – 78,5±4,8%. Тем не менее, у детей и подростков со САГ содержание ФВ оказалось достоверно выше в сравнении с группой контроля (105,5±4,6% против 78,5±4,8%,  $p<0,05$ ).

Применив корреляционный анализ с использованием результатов СМАД, мы изучили связь между уровнем САД и диастолического АД (ДАД) и уровнем ФВ. В результате коэффициент корреляции Пирсона был равен 0,21 в случае с САД и 0,06 в случае с ДАД, что свидетельствует о наличии связи между признаками (уровнем среднесуточного САД и уровнем ФВ) – положительная или прямая, но слабая. Несмотря на то, что мы не получили классического достоверного повышения ФВ, типичного для взрослых с ГБ, и коэффициент корреляции между САД и ФВ оказался не столь высоким, как ожидалось, это не означает, что связь действительно слабая. Возможно, между факторным и результативным признаком связь носит криволинейный характер, которая не улавливается коэффициентом линейной корреляции Пирсона. Поэтому мы рассчитали корреляционное отношение ( $\eta$ ). Дополнительным отличием коэффициента  $\eta$  от коэффициента корреляции является возможность индивидуальной оценки влияния фактора САД на ФВ, т.е. возможность выявить неравнозначность воздействия фактора САД на ФВ. Корреляционное отношение между этими двумя признаками составило 0,45, что почти в 2 раза выше коэффициента линейной корреляции. Кроме того, согласно рассчитанному коэффициенту детерминации, который был равен 0,20, влияние среднего уровня САД

у детей и подростков на ФВ составляет 20%, влияние неучтенных факторов составляет 80%.

Одним из факторов риска сосудистых осложнений у больных ГБ является атеросклероз сосудов. Как и любое хроническое заболевание, атеросклероз имеет свою этиологию. Изменения в липидном составе крови и дефект рецепторного аппарата эндотелия являются одним из главных предпосылок этого заболевания сосудов [2, 9, 16].

По данным [16], содержание в плазме крови мелких частиц ЛПНП положительно коррелирует с уровнем ТГ и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и отрицательно – с уровнем антиатерогенных ЛПВП. В нашем исследовании нарушения липидного обмена чаще регистрировались среди подростков, имеющих САГ (24%). Самым распространенным вариантом дислипидемий во всех трех группах являлось снижение уровня ХС ЛПВП (табл. 2). Средние значения его имели статистически значимую разницу только между 1-й и 4-й группами ( $p<0,05$ ). Достоверно значимого различия средних значений концентрации ХС ЛПНП между группами не установлено.

Гипертриглицеридемия встречалась в группе с САГ и с феноменом ГБХ по одному случаю. Статистически значимой разницы между средними значениями ТГ в группах не зарегистрировано.

С целью определения значимости факторов риска прогрессирования АГ у подростков для клинической практики, мы использовали чувствительные и специфичные тесты. Чувствительные тесты В.М. Зайцев и соавт. [17] рекомендуют применять на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов выводов множество. Специфичные тесты нужны для подтверждения (установления) диагноза, предложенного на основании дополнительных данных. Высокоспецифичный тест не должен дать положительный результат при отсутствии заболевания (т.е. редко бывает ложноположительным). Желательно, чтобы диагностический тест одновременно был и высокочувствительным, и высокоспецифичным. В нашем исследовании высокой чувствительностью обладают следующие факторы риска: гиперурикемия, повышение ФВ, снижение ХС ЛПВП (табл. 3). Высокой специфичностью обладала гиперурикемия.

Таблица 3

**Чувствительность и специфичность выявленных факторов риска  
у наблюдаемых детей и подростков**

Факторы риска	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
Гиперурикемия	95	49
Высокий уровень ФВ	100	23
Дислипидемия в виде снижения ХС ЛПВП	100	34

**Заключение**

Гиперурикемия является фактором риска прогрессирования АГ, и данный признак обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

В нашей работе мы не отметили классического достоверного повышения ФВ, типичного для взрослых с ГБ, тем не менее у детей и подростков уже прослеживается тенденция его увеличения при нарастании тяжести АГ. Отсутствие высоких величин ФВ даже при стабильных формах, вероятно, связано с молодым возрастом, высоки-

ми адаптационными механизмами всех систем детского организма, небольшим стажем болезни, отсутствием совокупности факторов, влияющих на повышение уровня ФВ в крови.

Нарушения жирового обмена присутствовали во всех трех группах (среди детей со САГ, ЛАГ и ГБХ), и самым распространенным из них явилось снижение уровня ХС ЛПВП. Достоверно низкие средние значения ЛПВП регистрировались только у детей со САГ, у детей с ЛАГ и ГБХ отмечалась только тенденция к снижению средних значений ЛПВП.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Школьникова М.А., Осокина Г.Г., Абдулатипова И.В. Современные тенденции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у детей в Российской Федерации; структура сердечной патологии детского возраста. Кардиология, 2003; 8: 4–8.
2. Балькова Л.А., Солдатов О.М., Корнилова Т.И. и др. Факторы риска артериальной гипертензии у детей и подростков и возможности их коррекции. Дет. болезни сердца и сосудов. 2006; 2: 23–27.
3. Петров В.И., Ледаев М.Я. Оценка суточного ритма артериального давления у детей. Нижний Новгород: Деком, 2006.
4. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией. Педиатрия. 2003; 2: 16–20.
5. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Украинський ревматологічний журн. 2000; 1: 13–18.
6. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Рус. мед. журн. 2002; 10: 431–436.
7. Ровда Ю.И. Факторы риска развития и их значимость в развитии артериальной гипертензии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Кемерово, 1995.
8. Luscher TF, Vanhoutte PM. In: The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990.
9. Кухарчук В.В. Атеросклероз. Актуальные вопросы профилактики и терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 2 (3): 80–85.
10. Wuhl E, Hadtstein C, Mehls O et al. Clinic and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic failure. Pediatric Research. 2004; 55 (3): 492–497.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
12. Бунина Е.Г., Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н. и др. Психосоматические особенности личности подростков с артериальной гипертензией. Педиатрия. 2007; 2: 28–31.
13. Ровда Ю.И. Мочевая кислота и артериальная гипертензия. Педиатрия. 1992; 10–12: 74–78.
14. Филиппов Г.П., Трушкина И.В., Плотникова И.В., Безляк В.В. Прогнозирование течения артериальной гипертензии в подростковом возрасте. Сиб. мед. журн. 2005; 4: 8–12.
15. Петухова С.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. и др. Уровень продуктов перекисного окисления липидов в липопротеидах низкой плотности у подростков с гиперхолестеринемией и у их родителей. Педиатрия. 2005; 2: 27–33.
16. Соколов Е.И., Перова Н.В. Диабетическая дислипидемия в патогенезе ишемической болезни сердца. Кардиология. 2003; 43 (5): 16–20.
17. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. Санкт-Петербург: Фолиант, 2003.