

Коннов М. В.¹, Деев А. Д.²

¹ ФГБУН ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

СОБСТВЕННЫЕ И РОДИТЕЛЬСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ У ДЕТЕЙ ЛИЦ С РАННЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, факторы риска, ранняя ишемическая болезнь сердца, семья.

Ссылка для цитирования: Коннов М. В., Деев А. Д. Собственные и родительские предикторы гипертриглицеридемии у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2019;59(7):11–18.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить предикторы высоких базальных уровней триглицеридов (ТГ) в крови у детей лиц с ранней (начало в возрасте ≤ 55 лет у мужчин или ≤ 60 лет у женщин) ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Обследованы 316 семей: лица с ранней ИБС ($n=295$; 77,9% после инфаркта миокарда), их супруги ($n=219$; 83,1% женщин) и родные дети пробандов в возрасте 5–38 лет ($n=413$; 55,7% мужчин). У детей 5–17 лет супругом пробанда была мать в 88% случаев, 18–38 лет – в 77% случаев. Гипертриглицеридемию (ГТГ) у лиц 5–17 лет констатировали при уровне ТГ ≥ 90 -го перцентиля, у лиц ≥ 18 лет – $\geq 1,7$ ммоль/л или лекарственное лечение ГТГ. Предикторы ГТГ отбирали с помощью логистической регрессии с учетом возраста, пола и приема лекарственных препаратов. **Результаты.** ГТГ выявлена у 31 из 158 детей в возрасте 5–17 лет. Установлены следующие независимые предикторы: систолическое артериальное давление: отношение шансов – ОШ верхнего (>108 мм рт. ст.) против двух нижних терцилей (≤ 108 мм рт. ст.) 3,85 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,38 до 10,7 ($p=0,010$); частота сердечных сокращений (ЧСС) – ОШ верхнего (>78 уд/мин) против двух нижних терцилей (≤ 78 уд/мин) 2,94 при 95% ДИ от 1,20 до 7,23 ($p=0,019$); холестерин (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) – ОШ 0,35 при 95% ДИ от 0,13 до 0,94 ($p=0,038$) в этой группе детей; ЧСС – ОШ верхнего (>72 уд/мин) против двух нижних терцилей (≤ 72 уд/мин) 3,56 при 95% ДИ от 1,38 до 9,11 ($p=0,008$); ХС липопротеинов низкой плотности – ОШ 2,49 при 95% ДИ от 1,12 до 5,52 ($p=0,025$); сахарный диабет 2-го типа – ОШ 25,9 при 95% ДИ от 1,01 до 665,3 ($p=0,049$) супруга-родителя. ГТГ выявлена у 35 из 255 детей в возрасте 18–38 лет и ассоциирована с собственным возрастом – ОШ 1,10 при 95% ДИ от 1,02 до 1,19 ($p=0,012$) и мужским полом – ОШ 6,21 при 95% ДИ от 2,45 до 15,8 ($p=0,000$). ГТГ независимо связана с индексом массы тела – ОШ верхнего ($>25,4$ кг/м²) против двух нижних терцилей ($\leq 25,4$ кг/м²) 4,94 при 95% ДИ от 2,13 до 11,4 ($p=0,000$); базальной гликемией – ОШ верхнего ($>5,1$ ммоль/л) против двух нижних терцилей ($\leq 5,1$ ммоль/л) 2,52 при 95% ДИ от 1,17 до 5,43 ($p=0,019$); ХС ЛВП – ОШ 0,17 при 95% ДИ от 0,04 до 0,81 ($p=0,027$); потреблением алкоголя – ОШ потребляющих >1 против ≤ 1 раз в неделю 2,27 при 95% ДИ от 1,02 до 5,02 ($p=0,044$) в этой группе детей; ХС ЛВП – ОШ 0,19 при 95% ДИ от 0,04 до 0,94 ($p=0,041$) пробанда-родителя. **Выводы.** ГТГ у детей 5–38 лет с родительским анамнезом ранней ИБС независимо ассоциирована прежде всего с собственными характеристиками, формирующими компоненты метаболического синдрома. Обращает внимание доминирование материнской передачи у лиц детского и подросткового возраста.

Konnov M. V.¹, Deev A. D.²

¹ Federal Scientific-Clinical Center of Physico-Chemical Medicine, Moscow, Russia

² Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

OWN AND PARENTAL PREDICTORS OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN CHILDREN OF PERSONS WITH EARLY ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: hypertriglyceridemia; risk factors; early ischemic heart disease; family study.

For citation: Konnov M. V., Deev A. D. Own and Parental Predictors of Hypertriglyceridemia in Children of Persons with Early Ischemic Heart Disease. Kardiologiia. 2019;59(7):11–18.

SUMMARY

Aim: to elucidate predictors of high level of basal triglycerides (TG) in blood of children of persons with early (onset: men ≤ 55 , women ≤ 60 years) ischemic heart disease (EIH). **Materials and methods.** We examined 316 families: patients (proband) ($n=295$; 77.9% after MI) with EIH, their spouses ($n=219$; 83.1% women) and native children of probands ($n=413$; 55.7% men) aged 5–38 years. In children aged 5–17 and 18–38 years proband's spouse was mother in 88 and 77% of cases, respectively. Hypertriglyceridemia in children (HTG) was defined in persons aged 5–17 years as ≥ 90 percentile (Lipid Research Clinics), ≥ 18 years – ≥ 1.7 mmol/l or HTG drug treatment. Predictors of HTG were selected by binary logistical regression with adjustment for age, sex and drugs. **Results.** HTG was

found in 31/158 children aged 5–17 years. Its independent predictors were systolic arterial pressure (odds ratio [OR] of top [>108] vs. two bottom [≤ 108 mm Hg] tertiles 3.85, 95% confidence interval [CI] 1.38–10.7, $p=0.010$), heart rate (HR, OR of top [>78] vs. two bottom [≤ 78 bpm] tertiles 2.94, 95% CI 1.20–7.23, $p=0.019$), and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C, OR 0.35, 95% CI 0.13–0.94; $p=0.038$) of their children; HR (OR of top [>72] vs. two bottom [≤ 72 bpm] tertiles 3.56, 95% CI 1.38–9.11, $p=0.008$), low density lipoprotein cholesterol (OR 2.49, 95% CI 1.12–5.52, $p=0.025$), and type 2 diabetes (OR 25.9, 95% CI 1.01–665.3; $p=0.049$) of the parent – proband's consort. HTG was found in 35/255 children aged 18–38 years and was associated with own age (OR 1.10, 95% CI 1.02–1.19, $p=0.012$) and male sex (OR 6.21, 95% CI 2.45–15.8; $p=0.000$). HTG was independently associated with body mass index (OR top [>25.4] vs. two bottom [≤ 25.4 kg/m²] tertiles 4.94, 95% CI 2.13–11.4, $p=0.000$); basal glycemia (OR top [>5.1] vs. two bottom [≤ 5.1 mmol/l] tertiles 2.52, 95% CI 1.17–5.43, $p=0.019$); HDL-C (OR 0.17, CI 0.04–0.81, 0.027); alcohol consumption (OR consuming more than once vs. once a week and less 2.27, 95% CI 1.02–5.02, $p=0.044$) of these children; HDL-C (OR 0.19, 95% CI 0.04–0.94; $p=0.041$) of the proband-parent. **Conclusions.** HTG in children aged 5–38 years with parental early IHD was independently associated mainly with own characteristics, forming components of metabolic syndrome. Attention should be paid to the dominance of maternal transmission in children and adolescents (age group 5–17 years).

Information about the corresponding author: Konnov M. V. – researcher of the laboratory. E-mail: konnov-mihail@yandex.ru

К числу известных факторов риска (ФР) развития атеросклероза относится анамнез ранней (проявившейся в возрасте ≤ 55 лет у мужчин или ≤ 65 лет у женщин) ишемической болезни сердца (ИБС) у родственников первой степени родства (родители, родные братья и сестры) [1]. Этот ФР во многих случаях позволяет выделять из общей выборки группу лиц с повышенной вероятностью обнаружения других модифицируемых ФР с целью их коррекции [2]. Одним из таких ФР является высокий уровень базальных триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (гипертриглицеридемия – ГТГ) [3].

Интерес к ГТГ как модифицируемому ФР возрос после доклада экспертов Европейского общества кардиологов (ESC) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике, опубликованного в 2012 г. [4]. В нем со ссылкой на мета-анализ 29 проспективных исследований ($n=262\,525$) содержится утверждение, что базальная ГТГ независимо повышает риск развития ССЗ. В мета-анализе подчеркнуто, что выявленная ассоциация слабая и обусловлена в большей мере умеренной, чем очень высокой ГТГ [5]. Кроме того, данные ряда исследований показали, что риск развития ССЗ повышает и постпрандиальная ГТГ [6].

Таким образом, ГТГ рассматривается в настоящее время как ФР, значение которого длительное время недооценивалось, и который требует пристального внимания с целью своевременной диагностики и коррекции.

Цель этой работы: выявить предикторы высоких базальных уровней ТГ в крови у детей (младшей и старшей возрастных групп) лиц с ранней ИБС.

Материалы и методы

В рамках программы изучения ФР развития коронарного атеросклероза в семьях лиц с ранней ИБС обследованы члены 316 семей: пробанды¹ ($n=295$; 70,5% мужчин;

77,9% после инфаркта миокарда – ИМ) с ранней ИБС, их супруги² ($n=219$; 83,1% женщин, у 4,1% выявлена ИБС) и родные дети пробандов ($n=413$; 55,7% лиц мужского пола без ИБС) в возрасте 32–67, 28–67 и 5–38 лет соответственно.

У детей в возрасте 5–17 лет супругом пробанда была мать в 88% случаев, в возрасте 18–38 лет – в 77% случаев.

Исследование проводилось на базе ГКБ № 6 (1993 г.) и ГКБ № 29 (с 1994 по 2012 г.) Москвы [7], семейные приглашения обычно вручались во время обследования по поводу острого коронарного синдрома. На исследование пробанд приглашался через 1 мес после эпизода нестабильной стенокардии, через 3 мес – после ИМ (или операции, включая реваскуляризацию миокарда).

Анализ проводили отдельно в 2 группах детей: 5–17 лет ($n=158$; 99 мальчиков), 18–38 лет ($n=255$; 131 мужчина) и в 3 наборах предикторов: собственном ($n=413$), пробанда–родителя ($n=295$) и супруга–родителя ($n=219$).

Детей 5–17 лет, пробанда–родитель которых имел ГТГ, было 73/148, супруг–родитель – 1/134. Детей 18–38 лет, пробанда–родитель которых имел ГТГ, было 107/243, супруг–родитель – 30/157.

Кроме того, для сравнения средних уровней ТГ в сыворотке крови среди детей пробандов и в выборках общей популяции москвичей (по данным литературы) были сформированы 2 группы детей пробандов: в возрасте 10–17 лет ($n=127$; 63% мальчики) и 28–38 лет ($n=85$; 49,4% мужчины).

Определяемые параметры и критерии их оценки

Регистрировали следующие характеристики: масса тела при рождении, длительность грудного кормления, употребление алкоголя, статус курения табака, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное

¹ Пробанды остальных семей ($n=21$) либо умерли до семейного обследования, либо отказались от него, однако были обследованы члены их семей.

² В программу изучения ФР развития коронарного атеросклероза в семьях больных ранней ИБС, осуществляемую лабораторией клинической кардиологии НИИ ФХМ, в качестве пробандов включали женщин, у которых ИБС проявилась в возрасте ≤ 60 лет.

давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ТГ в сыворотке крови, глюкозы в крови сыворотки натощак и после пероральной нагрузки глюкозой, а также (только у взрослых) уровень образования и использование пероральных контрацептивов.

Сведения о массе тела при рождении, длительности грудного кормления, курении, употреблении алкоголя, уровне образования и использовании пероральных контрацептивов получали при персональном опросе. В группе детей 5–17 лет сведения о кормлении материнским молоком отсутствовали в 7,6% случаев.

Диагностировали наличие артериальной пре-/гипертонии (ПреАГ/АГ) [8, 9], нарушения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета (СД) [10]. Метаболический синдром (МС) выявляли у лиц 10–15 лет [11] и ≥16 лет [12].

Атерогенную дислипидемию (высокие уровни ТГ + низкий уровень ХС ЛВП) определяли с помощью критериев Образовательной программы по холестерину США [1].

Процентили для ТГ взяты из Исследования липидных клиник [13], полученные отрезные точки рекомендованы Академией педиатрии США [10]. ГТГ (пограничные и патологические уровни ТГ) у лиц 5–17 лет констатировали при уровне ТГ ≥90-го перцентиля, ГТГ у лиц ≥18 лет – при ≥1,7 ммоль/л [14] или лекарственное лечение ГТГ.

В качестве лекарственного лечения ГТГ использовались фибраты, никотиновая кислота и омега-3 жирные кислоты.

Более подробно методы обследования описаны в более ранней статье [15].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью статистического пакета SAS, версия 6.12. Средние уровни ТГ сравнивали с помощью Т-критерия в близких по возрасту группах, отдельно у лиц мужского и женского пола. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. До оценки связей между уровнем ГТГ и другими характеристиками

для уменьшения вариабельности и подавления влияния возможных экстремальных значений (выбросов) проведено цензурирование непрерывных переменных. Предикторы ГТГ отбирали с поправкой на пол, возраст и прием лекарственных препаратов отдельно в 2 выборках детей 5–17 лет (n=158) и 18–38 лет (n=255) и в 3 наборах предикторов: собственном (n=413), пробанда-родителя (n=295) и супруга-родителя (n=219). Вначале выполнен бинарный логистический однофакторный регрессионный анализ. Затем полученный в ходе однофакторной регрессии набор предикторов (с уровнем $p < 0,1$) был включен в пошаговую регрессионную модель для идентификации независимых предикторов ГТГ. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Дети (пробандов) в возрасте 5–17 лет

Базальный уровень ТГ в сыворотке крови находился в диапазоне от 0,30 до 3,1 ммоль/л ($0,85 \pm 0,44$ ммоль/л), у лиц 10–17 лет – $0,89 \pm 0,53$ ммоль/л (n=80, мужской пол) и $0,85 \pm 0,31$ ммоль/л (n=47, женский пол) (табл. 1). ГТГ выявлена у 31 из 158 детей (19,6% – мужской пол).

При однофакторном анализе ГТГ прямо ассоциировалась с собственным возрастом (ОШ 0,87 при 95% ДИ от 0,77 до 0,99; $p = 0,034$), но не с собственным полом, возрастом и полом родителя. ГТГ также прямо ассоциировалась ($p < 0,1$) с ИМТ, ОТ, ЧСС, САД и обратно – с уровнем ХС ЛВП у этих детей; прямо ассоциировалась с ОТ, ЧСС, САД, ТГ, ХС ЛНП, СД 2-го типа, МС и обратно – с уровнем ХС ЛВП у супруга.

ГТГ независимо ассоциирована с ЧСС – ОШ верхнего (>78 уд/мин) против 2 нижних терцилей (≤ 78 уд/мин) 2,94 при 95% ДИ от 1,20 до 7,23 ($p = 0,019$); САД – ОШ верхнего (>108 мм рт. ст.) против 2 нижних терцилей (≤ 108 мм рт. ст.) 3,85 при 95% ДИ от 1,38 до 10,7 ($p = 0,010$); ХС ЛВП – ОШ 0,35 при 95% ДИ от 0,13 до 0,94 ($p = 0,038$) в этой группе детей; СД 2-го типа – ОШ 25,9 при 95% ДИ от 1,01 до 665,3 ($p = 0,049$); ЧСС –

Таблица 1. Уровни ТГ (ммоль/л) у детей лиц с ранней ИБС и из общей выборки

Лица с родительской ранней ИБС			Лица общей выборки			Р
Возраст, годы	п	M±CO	Возраст, годы	п	M±CO	
Подростки мужского пола						
10–17	80	0,89±0,53	13–14	196	0,8±0,4	нД
Подростки женского пола						
10–17	47	0,85±0,31	13–14	186	0,8±0,4	нД
Молодые взрослые мужчины						
28–38	42	1,57±1,39	34–35	138	1,3±0,7	нД
Молодые взрослые женщины						
28–38	43	0,95±0,43	34–35	177	0,9±0,4	нД

ТГ – триглицериды; ИБС – ишемическая болезнь сердца; М – среднее значение; СО – стандартное отклонение; нд – недостоверные различия.

Таблица 2. Независимые предикторы высоких уровней ТГ у детей лиц с ранней ИБС

Независимые предикторы	ОШ	95% ДИ	p
У детей 5–17 лет			
Собственное САД, мм рт. ст.: 3-й терциль (>108) против 1-й + 2-й тертили (≤108)	3,85	От 1,38 до 10,7	0,010
Собственная ЧСС, уд/мин: 3-й терциль (>78) против 1-й + 2-й тертили (≤78)	2,94	От 1,20 до 7,23	0,019
Собственный ХС ЛВП, ммоль/л: 3-й терциль (>1,35) против 1-й + 2-й тертили (≤1,35)	0,35	От 0,13 до 0,94	0,038
ЧСС супруга-родителя, уд/мин: 3-й терциль (>72) против 1-й + 2-й тертили (≤72)	3,56	От 1,38 до 9,11	0,008
ХС ЛНП супруга-родителя, ммоль/л	2,49	От 1,12 до 5,52	0,025
Сахарный диабет 2-го типа супруга-родителя	25,9	От 1,01 до 665,3	0,049
У детей 18–38 лет			
Собственный ИМТ, кг/м ² : 3-й терциль (>25,4) против 1-й + 2-й тертили (≤25,4)	4,94	От 2,13 до 11,4	0,000
Собственная базальная гликемия, ммоль/л: 3-й терциль (>5,10) против 1-й + 2-й тертили (≤5,10)	2,52	От 1,17 до 5,43	0,019
Собственный ХС ЛВП, ммоль/л	0,17	От 0,04 до 0,81	0,027
Собственное потребление алкоголя: >1 против ≤1 раза в неделю	2,27	От 1,02 до 5,02	0,044
ХС ЛВП пробанда-родителя, ммоль/л	0,19	От 0,04 до 0,94	0,041

ТГ – триглицериды; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела.

ОШ верхнего (>72 уд/мин) против 2 нижних терцилей (≤72 уд/мин) 3,56 при 95% ДИ от 1,38 до 9,11 (p=0,008); ХС ЛНП – ОШ 2,49 при 95% ДИ от 1,12 до 5,52 (p=0,025) супруга-родителя (табл. 2).

Дети (пробандов) в возрасте 18–38 лет

Уровень ТГ в сыворотке крови натошак был в диапазоне от 0,30 до 15,2 ммоль/л (1,17±1,21 ммоль/л), у лиц 28–38 лет – 1,57±1,39 (n=42, мужской пол) ммоль/л и 0,95±0,43 ммоль/л (n=43, женский пол) (см. табл. 1). ГТГ выявлена у 35 из 255 детей (13,7% мужского пола).

При однофакторном анализе ГТГ связана с собственным возрастом (ОШ 1,10 при 95% ДИ от 1,02 до 1,19; p=0,012) и мужским полом (ОШ 6,21 при 95% ДИ от 2,45 до 15,8; p=0,000).

ГТГ также прямо ассоциировалась (p<0,1) с потреблением алкоголя, применением пероральных контрацептивов, ИМТ, ОТ, ДАД, базальной гликемией, ПреАГ/АГ и обратно – с уровнем ХС ЛВП у детей этой группы; прямо ассоциировалась с атерогенной дислипидемией и обратно – с уровнем ХС ЛВП у пробанда.

ГТГ независимо ассоциировалась с индексом массы тела – ОШ верхнего (>25,4 кг/м²) против 2 нижних терцилей (≤25,4 кг/м²) 4,94 при 95% ДИ от 2,13 до 11,4 (p=0,000); базальной гликемией – ОШ верхнего (>5,1 ммоль/л) против 2 нижних терцилей (≤5,1 ммоль/л) 2,52 при 95% ДИ от 1,17 до 5,43 (p=0,019); более высокими показателями потребления алкоголя – ОШ потребляющих >1 против ≤1 раза в неделю 2,27 при 95% ДИ от 1,02 до 5,02 (p=0,044); ХС ЛВП – ОШ 0,17 при 95% ДИ от 0,04 до 0,81 (p=0,027) в этой группе детей; ХС ЛВП – ОШ 0,19 при 95% ДИ от 0,04 до 0,94 (p=0,041) пробанда-родителя (см. табл. 2).

Обсуждение

Согласно последнему докладу ESC и других Обществ по профилактике ССЗ, в клинической практике ССЗ остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов, что, в частности, обусловлено низким доходом населения части европейских стран [3]. Другими факторами, поддерживающими высокую заболеваемость ССЗ, являются рост распространенности предожирения/ожирения [16] и СД 2-го типа [17], которые в научном заявлении экспертов Ассоциации сердца США [18] названы причинами ГТГ. Необходимо учитывать, что рост распространенности избыточной массы тела и СД 2-го типа неизбежно вызывает и рост распространенности ГТГ.

Проблема ССЗ особо актуальна в РФ, где в 2015 г., по данным ВОЗ, предполагаемая при рождении продолжительность жизни составляла 65 лет у мужчин и 76 лет у женщин, доля ССЗ в общей смертности – 60%, при этом в 2012 г. ИБС стала причиной смерти 737 000 россиян, что хуже аналогичных показателей Европы в целом [19].

В отечественных рекомендациях по профилактике ССЗ у детей и подростков подчеркнуто, что при семейном анамнезе раннего ССЗ необходимо определение липидного состава крови. Однако предложенная в них классификация уровней липидов и липопротеинов специфична по возрасту только для ТГ и неспецифична по полу [20]. Поэтому при выборе отрезных точек ГТГ отдано предпочтение данным Исследования липидных клиник [13], одобренным Академией педиатрии США (AAP) [14]. У детей 5–17 лет использовали рекомендованные экспертами AAP отрезные точки, при этом доля имеющих ГТГ составила 19,6%.

Не удалось найти отечественных работ, в которых были бы использованы аналогичные отрезные точки. Однако существуют данные проспективного исследования у московских школьников 13–14 лет, в ходе которого определены средние уровни ТГ у 196 мальчиков – $0,8 \pm 0,4$ ммоль/л и 186 девочек – $0,8 \pm 0,4$ ммоль/л (см. табл. 1) [21]. Поэтому для сравнения средних уровней ТГ сформировали сопоставимую по возрасту подвыборку подростков с родительским анамнезом ранней ИБС. В ней средний уровень ХС ЛВП у подростков 10–17 лет составил $0,89 \pm 0,53$ ммоль/л ($n=80$, мужской пол) и $0,85 \pm 0,31$ ммоль/л ($n=47$, женский пол).

У лиц ≥ 18 лет применили общепринятую отрезную точку [1, 3, 12, 22], доля детей 18–38 лет с ГТГ составила 22,1% у мужчин и 4,8% у женщин (в общей группе 13,7%). Для сопоставления с подвыборкой упомянутого отечественного исследования сформировали сопоставимую по возрасту подвыборку молодых взрослых с родительским анамнезом ранней ИБС. В ней средний уровень ТГ у детей 28–38 лет составил $1,57 \pm 1,39$ ммоль/л ($n=42$, мужчины) и $0,95 \pm 0,43$ ммоль/л ($n=43$, женщины). Среди москвичей общей выборки средний уровень ТГ у лиц 34–35 лет составил $1,3 \pm 0,7$ ммоль/л ($n=138$, мужчины) и $0,9 \pm 0,4$ ммоль/л ($n=177$, женщины) (см. табл. 1), средние уровни ТГ были выше ($p < 0,001$) у мужчин, чем у женщин [21].

Таким образом, полученные результаты не противостоят данным литературы и соответствуют представлениям о том, что у лиц детского, подросткового и молодого взрослого возраста ГТГ не участвует в реализации положительного родительского анамнеза ранней ИБС. Сопоставление данных, полученных в нашем и другом отечественном исследовании, показало, что средние уровни ТГ у детей пробандов были выше, чем в общей группе, однако различия не достигли критического значения и могут быть случайными.

Во время поиска литературы внимание привлекли данные ретроспективного исследования PROMETHEUS, основанного на результатах анализа липидного профиля у 357 072 лиц из 254 российских городов в период с 2011 по 2013 г. Согласно его данным, средний уровень ТГ у мужчин был на 16,4% выше, чем у женщин; у мужчин риск развития ГТГ был на 25% выше, чем у женщин. Распространенность ГТГ увеличивалась с возрастом, достигая пика к 40–49 годам у мужчин (42,8%) и 60–69 годам у женщин (34,4%); с каждым годом жизни риск развития ГТГ возрастал на 0,61%, почти у $\frac{1}{3}$ выборки имелась ГТГ [23]. Результаты нашей работы в целом соответствуют этим данным: у детей (пробандов) 18–38 лет вероятность ГТГ повышалась на 10% после каждого года жизни и была в среднем в 6 раз выше в мужской, чем в женской группе.

У детей 5–17 лет ГТГ оказалась независимо связана с более низкими уровнями собственного ХС ЛВП и более высокими показателями САД. Это соответствует известным представлениям о кластеризации данных компонентов МС уже с детского возраста [11]. В этой группе детей также выявлена независимая ассоциация ГТГ с более высокой ЧСС (собственной и супруга-родителя – 83% матери). В целом это соответствует данным литературы, согласно которым повышенная ЧСС во взрослой популяции рассценивается как важный индикатор риска. В частности, во Фрамингемском исследовании сердца, в котором приняли участие 4 058 лиц (средний возраст 55 лет, 56% женщин), выявлена ассоциация более высокой ЧСС с повышенным риском развития ССЗ [24]. Однако данных литературы о подобной ассоциации в педиатрической популяции меньше. Согласно результатам исследования с участием 971 лица в возрасте 11–17 лет (410 мальчиков) общей популяции, повышение ЧСС независимо повышает риск развития ГТГ и гипергликемии [25].

ГТГ независимо ассоциировалась также с уровнем ХС ЛНП супруга-родителя. При этом не удалось найти в литературе указаний на такую ассоциацию. Однако известно, что липопротеины очень низкой и промежуточной плотности – предшественники ЛНП – богаты ТГ [1].

Другим независимым предиктором ГТГ оказался СД 2-го типа супруга-родителя, что не противоречит данным литературы о наличии ассоциации метаболического заболевания родителя с дислипидемией его детей. В частности, опубликованы данные исследования, в котором проводился поиск корреляций родительского анамнеза СД 2-го типа, АГ и ожирения с дислипидемией. С этой целью обследованы здоровые дети ($n=439$; 221 мальчик) в возрасте 10–13 лет с нормальным ИМТ. СД 2-го типа, а не АГ или ожирение у родителя, повышал риск высокого уровня ХС ЛНП (ОШ 2,1), низкого уровня ХС ЛВП (ОШ 1,8) и ГТГ (ОШ 2,3) у их детей [26].

ГТГ не ассоциировалась с характеристиками пробанда-родителя (12% отцы) даже в однофакторном анализе. Это соответствует данным ряда работ о доминировании материнской передачи в раннем возрасте. В частности, в исследовании, в котором приняли участие оба родителя и их дети подросткового возраста, показано, что МС матери, а не отца, более тесно ассоциировался с МС и его компонентами их детей [27].

У детей (пробандов) 18–38 лет ГТГ оказалась независимо связана с более высоким собственным потреблением алкоголя. Полученный результат соответствует данным литературы, в докладе Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов США избыточное употребле-

ние алкоголя указано как одна из частых причин вторичной ГТГ [28].

ГТГ у взрослых детей также независимо прямо ассоциировалась с более высокими показателями собственных ИМТ, базальной гликемии и обратно – с уровнем ХС ЛВП. Это соответствует имеющимся представлениям о кластеризации ГТГ, общего ожирения, гипергликемии натошак и низкого уровня ХС ЛВП как компонентов МС [12].

Единственным независимым родительским предиктором ГТГ этих детей оказался более низкий уровень ХС ЛВП пробанда (63% отцы). Не удалось найти в литературе указаний на такую ассоциацию, но она в целом соответствует имеющимся представлениям об агрегации МС и его компонентов у родственников первой степени родства. В частности, с целью изучения ассоциаций МС и его компонентов между родителями и их детьми обследована общая выборка (1403 отца, 1451 мать и их 1532 детей двух возрастных групп 10–18 и 19–25 лет). Большинство (включая ГТГ) компонентов МС родителей статистически значимо ассоциировались с теми же компонентами МС их детей 10–25 лет [29].

ГТГ ассоциировалась с ТГ родителя (супруг-родитель) только в младшей возрастной группе и лишь по данным однофакторного анализа. Данные о том, что семейная агрегация по ТГ носит слабый характер, соответствуют данным других исследований с участием детей как подросткового [30], так и молодого взрослого возраста [31].

Известно, что уровни липидов и липопротеинов в крови меняются в течение всей жизни человека [13, 32], в детерминации их уровней играют роль как генетические, так и средовые (совместное проживание, другие воздействия окружающей среды) факторы [33]. Наше исследование не было ни продольным, ни генетическим. Поэтому не было получено данных, позволяющих оценить вклад генетических и средовых факторов в изменчивость уровней ТГ (и других компонентов липидного состава крови), сравнить их отношение (наследуемость), а также их устойчивость во времени. Однако такая работа была проведена, в частности, в Институте сердца, крови и легких США. В ней приняли участие 495 (235 монозиготных) пар близнецов мужского пола, проведено 3 обследования в возрасте от 48 лет до 63 лет. Получены данные, что генетические факторы формируют уровни липидного профиля (показатели профиля измерялись в мг/дл), при этом показатели наследуемости профиля были неустойчивы во времени, то есть, менялись с возрастом. Повышение показателей наследуемости выявлено у ХС ЛНП (с 0,49 до 0,64), ХС ЛВП (с 0,50 до 0,62), но не у ТГ (с 0,40 до 0,29). Отмечено снижение роли окружающей среды

со временем для этих признаков, однако этот фактор оставался важным предиктором уровней ХС ЛВП [34]. В ранее упомянутом исследовании с участием близнецов (596 пар, 296 мужского пола, преимущественно детского и подросткового возраста) получены сходные данные [33].

Заключение

Сравнение средних базальных уровней триглицеридов в крови у лиц в возрасте 5–38 лет с родительской ранней ишемической болезнью сердца и общей выборки не выявило статистически значимых различий. Анализ выполнен отдельно у лиц мужского и женского пола, в сопоставимых по возрасту группах, сравниваемые выборки лиц проживали в московском регионе.

Гипертриглицеридемия независимо ассоциировалась, прежде всего, с собственными характеристиками: систолическое артериальное давление (младшая возрастная группа), индекс массы тела, базальная гликемия (старшая возрастная группа). У детей обеих групп гипертриглицеридемия независимо и обратно ассоциировалась с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. Это соответствует известным представлениям о кластеризации характеристик, формирующих компоненты метаболического синдрома.

Сравнительно низкие показатели наследуемости триглицеридемии позволили сделать попытку провести сравнительную оценку роли семейных средовых факторов. Гипертриглицеридемия независимо связана с родительскими предикторами, прежде всего, в младшей (частота сердечных сокращений, холестерин липопротеинов низкой плотности, сахарный диабет 2-го типа супруга-родителя), а не в старшей (холестерин липопротеинов высокой плотности пробанда-родителя) возрастной группе. Ассоциации гипертриглицеридемии с предикторами супруга-родителя показывают доминирование материнской передачи в детском и подростковом возрасте. Однако родительским предиктором гипертриглицеридемии в старшей возрастной группе был только уровень холестерина липопротеинов высокой плотности пробанда, что свидетельствует о снижении роли совместного проживания с родителями у молодых взрослых детей, создающих собственные семьи. Это является дополнительным аргументом, что профилактика атеросклероза должна начинаться в детстве, ее объектом должна быть мать, с которой ее ребенок детского и подросткового возраста обычно проводит больше времени, чем с отцом, копируя модель образа жизни своих родителей. Профилактические мероприятия, направленные на детей и подростков, проживающих с родителями, могут быть эффективны, если в них вовлечена их мать.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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;285(19):2486–97. PMID: 11368702
2. National Heart, Lung and Blood Institute. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). [Интернет] 2012. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/integrated-guidelines-for-cardiovascular-health-and-risk-reduction-in-children-and-adolescents>
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
4. Authors/Task Force Members; Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635–701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092
5. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation*. 2007;115(4):450–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793
6. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *JAMA*. 2007;298(3):299–308. DOI: 10.1001/jama.298.3.299
7. Dobordzhiginidze L. M., Nechaev A. S., Gratsiansky N. A. Some indices of lipid and carbohydrate metabolism and hemostasis in boys aged 6-15 years - sons of patients with premature ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 1996;36(2):17–24. [Russian: Доборджинидзе Л. М., Нечаев А. С., Грацианский Н. А. Некоторые показатели липидного и углеводного обмена и гемостаза у мальчиков 6-15 лет с семейным анамнезом преждевременной ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1996;36(2):17–24]
8. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):S55–76. PMID: 15286277
9. Chobanian AV. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–72. DOI: 10.1001/jama.289.19.2560
10. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):S11–24. DOI: 10.2337/dc17-S005
11. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents ? an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8(5):299–306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x
12. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
13. Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich P, Rifkind BM. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 yr. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Journal of Chronic Diseases*. 1981;34(1):27–39. PMID: 7451637
14. Daniels SR, Greer FR, and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198–208. DOI: 10.1542/peds.2008-1349
15. Konnov M. V., Deev A. D. Own and parental predictors of pre-diabetes in children of persons with early coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2017;57(6):16–21. [Russian: Коннов М. В., Деев А. Д. Собственные и родительские предикторы пре-диабета у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2017;57(6):16–21]. DOI: 10.18565/cardio.2017.6.16-21
16. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9765):557–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5
17. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*. 2011;378(9785):31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X
18. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292–333. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182160726
19. World Health Organization. WHO: Russian Federation. Statistics. [Интернет] Available at: <http://www.who.int/countries/rus/en/>
20. Aleksandrov A. A., Bubnova M. G., Kislyak O. A., Kon' I. Ya., Leont'eva I. V., Rosanov V. B. et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. *Ateroskleroz*. 2013;9(1):99–140. [Russian: Александров А. А., Бубнова М. Г., Кисляк О. А., Конь И. Я., Леонтьева И. В., Розанов В. Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. *Атеросклероз*. 2013;9(1):99–140]
21. Rozanov V. B., Alexandrov A. A., Perova N. V., Shugaeva E. N., Zvolinskaya E. Yu. Lipid profile stability and prognostic value in adolescents: 22-year prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(5):85–93. [Russian: Розанов В. Б., Александров А. А., Перова Н. В., Шугаева Е. Н., Зволинская Е. Ю. Устойчивость и прогностическое значение нарушений липидного спектра крови в подростковом возрасте: 22-летнее проспективное наблюдение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(5):85–93]
22. Ezhov M. V., Sergienko I. V., Aronov D. M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S. S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Бажан С. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5–22]
23. Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14(1):115–28. DOI: 10.1186/s12933-015-0268-2

24. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS et al. Long-term Cardiovascular Risks Associated With an Elevated Heart Rate: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000668. DOI: 10.1161/JAHA.113.000668
25. Fernandes RA, Vaz Ronque ER, Venturini D, Barbosa DS, Silva DP, Cogo CT et al. Resting heart rate: its correlations and potential for screening metabolic dysfunctions in adolescents. *BMC Pediatrics*. 2013;13(1):48. DOI: 10.1186/1471-2431-13-48
26. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Prevalence of Dyslipidemia in Non-Obese Prepubertal Children and its Association with Family History of Diabetes, High Blood Pressure, and Obesity. *Archives of Medical Research*. 2006;37(8):1015–21. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.06.003
27. Baxi R, Vasan SK, Hansdak S, Samuel P, Jeyaseelan V, Geethanjali FS et al. Parental determinants of metabolic syndrome among adolescent Asian Indians: A cross-sectional analysis of parent-offspring trios. *Journal of Diabetes*. 2016;8(4):494–501. DOI: 10.1111/1753-0407.12319
28. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S1–45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
29. Lee K. Metabolic syndrome in Korean adolescents and young adult offspring and their parents. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2017;26(4):713–8. DOI: 10.6133/apjcn.082016.02
30. Martínez Vizcaino V, Salcedo Aguilar F, Franquelo Gutiérrez R, Jarabo Crespo Y, Muelas Herráiz F, Domínguez Rojas V. Familial aggregation of lipid and lipoprotein levels: the Cuenca study. *Medicina Clínica*. 1997;109(11):410–4. PMID: 9379730
31. Friedlander Y, Cohen T, Stenhouse N, Davies AM, Stein Y. Familial aggregation of total cholesterol, triglyceride and high-density lipoprotein-cholesterol in an Israeli population sample. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1982;18(11):1137–43. PMID: 7161046
32. Hershcopf RJ, Elahi D, Andres R, Baldwin HL, Raizes GS, Schocken DD et al. Longitudinal changes in serum cholesterol in man: an epidemiologic search for an etiology. *Journal of Chronic Diseases*. 1982;35(2):101–14. PMID: 7056835
33. Zhang S, Liu X, Necheles J, Tsai H-J, Wang G, Wang B et al. Genetic and Environmental Influences on Serum Lipid Tracking: A Population-Based, Longitudinal Chinese Twin Study. *Pediatric Research*. 2010;68(4):316–22. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e3181e
34. Goode EL, Cherny SS, Christian JC, Jarvik GP, de Andrade M. Heritability of Longitudinal Measures of Body Mass Index and Lipid and Lipoprotein Levels in Aging Twins. *Twin Research and Human Genetics*. 2007;10(05):703–11. DOI: 10.1375/twin.10.5.703

Поступила 18.08.18 (Received 18.08.18)