

на правах рукописи

Сластникова Евгения Сергеевна

**СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ
У ДЕТЕЙ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

3.1.21 – «Педиатрия»

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Садыкова Динара Ильгизаровна

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева"
Щербакова Марина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ООО «Биоинтер»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 16.12.2021 года в « » часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте (<https://kazan-gmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б)

Автореферат разослан «___» октября 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Г. Р. Хасанова

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования и степень разработанности темы

Сердечно-сосудистые заболевания прочно занимают одну из лидирующих позиций среди причин смертности во всем мире (Бойцов С.А. и соавт., 2018). Состояние липидного обмена играет ключевую роль в их развитии. Уровень липидов в 40-50% случаев зависит от генетических причин (Majithia, A. R.et. al., 2016; Christie, S.et. Al., 2017). Наиболее часто встречающимся моногенным наследственным заболеванием является семейная гиперхолестеринемия, при которой аномальное повышение уровня холестерина в крови отмечается с детства (Ежов М.В. и соавт., 2019).

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) сохраняет статус малоизвестного заболевания в работе педиатра. Заболевание в течение длительного времени протекает бессимптомно, в связи с чем его диагностика составляет менее 1% случаев (Леонтьева И. В., 2020; R. Alonso, R.et al., 2020).

Эндотелиальная дисфункция при СГХС возникает в детском возрасте и предшествует атеросклерозу сосудов. Одним из главных ее триггеров является повышенный уровень ЛПНП (Sturm, A. C.et. al., 2018). Литературные данные, оценивающие экспрессию эндотелина-1 на разных стадиях атеросклероза, показывают, что она увеличивается с прогрессированием атеросклеротических поражений (Cahill, P. A.et. al., 2016).

Повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) приводит к потере эластичности и повышению жёсткости артериальных сосудов (Ž. Reiner, L.E.et. al., 2019). Значительное количество исследований у взрослых показывает нарастание ригидности у пациентов с СГХС (Ershova, A. I.et. al., 2016).

Необходимы дальнейшие исследования по изучению состояния функции эндотелия, сосудистой стенки и их взаимосвязи, как терапевтической и антиатеросклеротической мишени при СГХС в детском возрасте.

К настоящему моменту накоплен достаточный клинический опыт ведения взрослых с СГХС (Vallejo-Vaza, A. J.et. al., 2018). У педиатрических пациентов с этой патологией распространенность, время манифестации и выраженность поражения сосудов определена не в полной мере. Недостаточно изучено также состояние функции эндотелия в детском возрасте. Таким образом, несмотря на большой объем информации у взрослых, комплексное изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и состояния сосудистой стенки у детей еще далеки от разрешения и продолжают оставаться актуальной научной проблемой.

Цель исследования

Установить особенности эндотелиальной функции и артериальной ригидности у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией для оптимизации ранней диагностики заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить показатели эндотелиальной функции по уровню эндотелина-1 и оксида азота у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в различных возрастных группах.
2. Оценить параметры артериальной ригидности у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в различных возрастных группах.
3. Определить комплекс факторов, представленных анамнестическими и лабораторными данными, влияющих на артериальную ригидность у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.
4. Исследовать взаимосвязи между значениями липидного профиля, показателями эндотелиальной функции, параметрами артериальной ригидности сосудистой стенки у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Научная новизна исследований

У детей с гетерозиготной СГХС впервые проведена комплексная оценка эндотелиальной функции и артериальной ригидности. Получено статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 в 6,8 раз и оксида азота в 3 раза по сравнению с контрольной группой. Нарушение эндотелиальной функции определяется у детей, начиная с раннего возраста - 5-7 лет и максимально выражено в старшей возрастной группе – 13-17 лет.

Установлено повышение артериальной ригидности у пациентов с гетерозиготной СГХС с достоверно более высокими показателями минимального, среднего индекса аугментации и минимальной, средней и максимальной скорости распространения пульсовой волны в аорте по сравнению с детьми контрольной группы.

Показано, что повышение параметров артериальной ригидности происходит с увеличением возраста ребёнка. Наибольшее увеличение скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации выявлено в старшей возрастной группе у детей с СГХС.

Впервые установлен комплекс факторов (возраст, уровень липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и эндотелина-1 в сыворотке крови) у пациентов с гетерозиготной СГХС, оказывающих прямое влияние на среднюю скорость пульсовой волны за сутки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что дети с гетерозиготной формой СГХС относятся в группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции, которая проявляется повышением эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови. Нарушение эндотелиальной функции определяется уже на ранних этапах заболевания и прогрессирует у детей с СГХС старшей возрастной группы.

Установлен факт клинически бессимптомного течения гетерозиготной формы СГХС у детей и наличие признаков артериальной ригидности, что определяет включение этих пациентов в группу риска по развитию атеросклероза, диктует необходимость их углубленного обследования и тщательного контроля в динамике.

Определён вклад комплекса факторов с оценкой содержания липопротеинов низкой плотности, эндотелина-1, триглицеридов и возраста среди больных СГХС, который характеризовался прямым влиянием на среднюю скорость распространения пульсовой волны в аорте за сутки.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии сопровождается нарушением эндотелиальной функции, проявляющимся увеличением показателей эндотелина-1 и оксида азота и прогрессирует с возрастом ребёнка, достигая максимальных значений в старшей возрастной группе 13-17 лет.

2. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии выявлены изменения параметров, характеризующих артериальную ригидность (увеличение минимальной, средней и максимальной скорости распространения пульсовой волны, минимального и среднего индекса аугментации) достоверно более высокие по сравнению с пациентами старшей возрастной группы 13-17 лет.

3. Основными факторами, влияющими на среднюю скорость распространения пульсовой волны у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, являются - возраст, липопротеины низкой плотности, триглицериды и эндотелин-1.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом и репрезентативностью выборки, использованием современных адекватных лабораторных и инструментальных методов исследования. Полученные данные обработаны с использованием современных методов вариационной статистики.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: конгрессах и конференциях Всероссийского, международного уровней с 22 докладами, в том числе на: 86th EAS Congress (Lisbon, 2018), 28th European Meeting on hypertension and cardiovascular protection (Barcelona, 2018), 41st Annual Scientific ELC meeting (Tutzing, 2018), 87th EAS Congress (Maastricht, 2019), The 9th Europaediatrics Congress (Dublin, 2019), The European Cardiology Society Congress, 2020, The 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies, 2020.

Научная работа явилась призёром (I место) в конкурсе молодых учёных на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием. г.Санкт-Петербург, 2018 г.

Присужден грант в конкурсе по программе «УМНИК» на развитие проекта «Разработка программы ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии с целью снижения кардио-васкулярной инвалидизации и смертности у трудоспособного населения» (заявка №53900).

По результатам исследования опубликовано 36 печатных работ, в том числе 9 статей в журналах из перечня рецензируемых научных изданий по научной специальности 3.1.21 - Педиатрия, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования для публикации результатов диссертации. Получен 1 патент.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу Центра Детской Липидологии, кардиологического, эндокринологического, педиатрического отделений ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Данные, полученные в ходе выявления и обследования детей с СГХС, были внесены в Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) в Российской Федерации, а также в FHSC Global FH Registry (Глобальный регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией Европейского Общества Атеросклероза) (Ежов М.В. и соавт, 2019).

Личное участие автора

Личное участие автора выразилось в непосредственном участии в исследовательской работе на этапах постановки цели и задач, разработке методических подходов и их выполнении, ведении пациентов, обработке медицинской документации, формировании базы данных, проведении исследований, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации. Автором лично подготовлены к печати публикации по результатам работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 202 источника (46 отечественных, 156 зарубежных). Работа проиллюстрирована 31 таблицей, 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнялось на базе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани в период с 2017 по 2021 гг. Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России.

В соответствии с поставленными задачами были проанализированы истории болезни 61 пациента старше 18 лет с установленным диагнозом гетерозиготной СГХС. Следующим этапом было проведение каскадного скрининга – поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда. В рамках каскадного скрининга выявлено 87 родственников первой и второй линии младше 18 лет. Из них основную исследуемую группу составили 44 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, у которых была диагностирована

гетерозиготная СГХС согласно критериям Simon Broome Registry. Контрольную группу составили 43 относительно здоровых ребёнка. Изучаемые группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Дети контрольной и основной групп были подразделены на 3 возрастные подгруппы: 5-7 лет, 8-12 лет, 13-17 лет.

Сбор анамнестических данных включал в себя беседу с родителями, сбор сведений из медицинской карты амбулаторного больного, истории развития ребенка (форма №112)

Специальные методы исследования

- Содержание эндотелина-1 в сыворотке определяли методом ИФА, набором реагентов ELISA фирмы «BioMedica» (Австрия) (Каталоговый № 442-0082Н).

- Определение количественного уровня суммарной концентрации стабильных метаболитов NO в сыворотке крови проводили методом ИФА с помощью тестового набора Total NO/Nitrite/Nitrate Assay «R&D Systems» (США).

- Суточное мониторирование артериального давления выполнялся на аппарате BPLab® Standard A (ООО «Пётр Телегин», г. Н. Новгород).

- Определение параметров ригидности сосудистой стенки определялись на аппарате BPLab® Standard A (ООО «Пётр Телегин», г. Н. Новгород) с помощью программного обеспечения Vasotens® 24 Stiffness.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), сравнение показателей в 2 группах выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, в 3 и более группах - с помощью однофакторного дисперсионного анализа. При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение 2 групп в этом случае выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, 3 и более групп - с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Оценка корреляционной связи между двумя количественными показателями проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Теснота связи оценивалась по шкале Чеддока. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

Результаты исследований и их обсуждение

Был проведен сравнительный анализ детей основной группы и их родителей, который показал, что, несмотря на то что у пациентов с гетерозиготной СГХС не было факторов риска таких, как курение, злоупотребление алкоголем, ожирения, уровень ЛПНП у взрослых пациентов-пробандов и их детей не имел статистически значимых различий. У пациентов детского возраста не регистрировались клинические проявления заболевания, такие как ксантомы, корнеальная дуга роговицы, утолщение

ахиллова сухожилия, а также сердечно-сосудистые катастрофы в отличие от взрослых. Анализ значений уровней ОХ и ЛПНП показал, что показатели липидов статистически значимо были выше у детей СГХС относительно контрольной группы уже с возраста 5-7 лет и практически не менялись в дальнейшем.

Проведённое исследование СМАД показало, что течение СГХС у детей сопровождалось достоверным статистически значимым увеличением средних значений САД за сутки и ночь, ДАД за ночь, повышением ИВ САД за сутки и день, ДАД за сутки и ночь. Кроме того, в группе детей с СГХС впервые были диагностированы пациенты с лабильной артериальной гипертензией (9,1%) и один ребёнок со стабильной АГ, не имевшие клинических жалоб, которые потребовали коррекции терапии.

У детей проводилось определение содержания в сыворотке крови уровней эндотелина-1 и оксида азота (Рисунок 1). Анализ показал статистически значимое повышение эндотелина-1 в 6,8 раз ($p < 0,001$) у детей с СГХС (0,3075 фмоль/мл, $p < 0,001$) относительно контрольной группы. При сопоставлении показателей уровня оксида азота в сыворотке крови пациентов выявлено, что его показатели в основной группе оказались статистически значимо выше в 3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной.

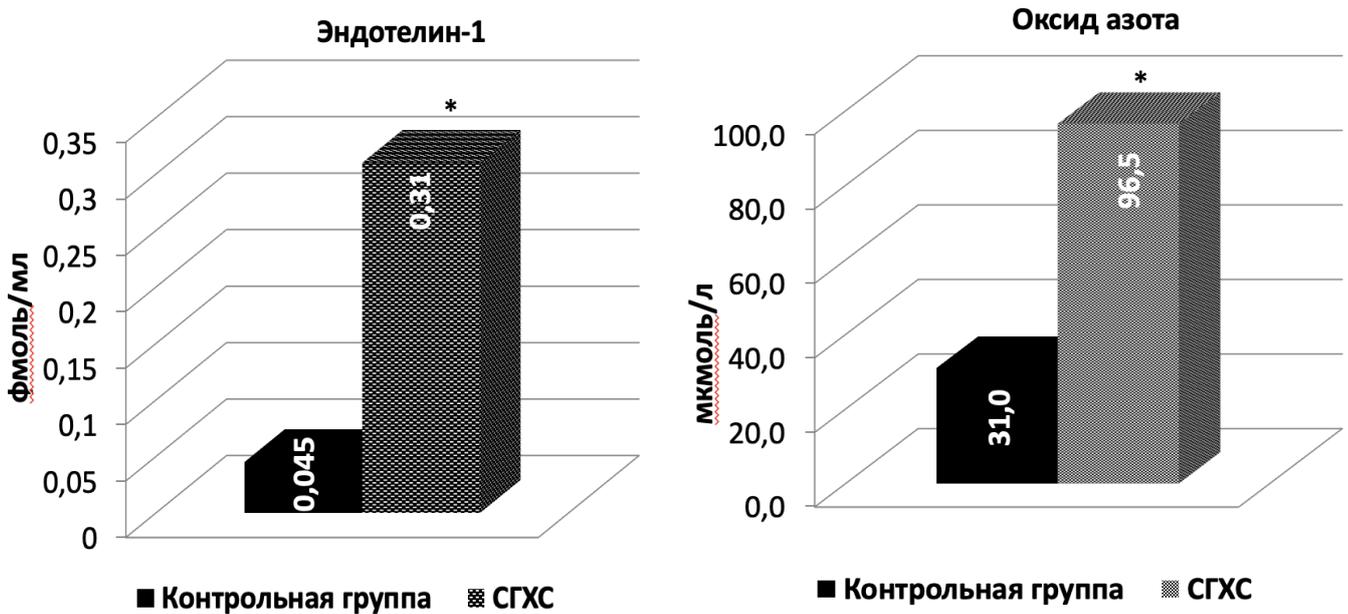


Рисунок 1 – Концентрация эндотелина-1 и оксида азота у детей, Ме (Q₁-Q₃);

*- $p < 0,001$.

Проведён анализ уровня эндотелина-1 в зависимости от возраста (Таблица 1).

Таблица 1 – Концентрации эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови в зависимости от возраста исследуемых детей

Показатель	Контрольная группа, n=43		СГХС, n=44		p
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
5-7 лет (n=12)			5-7 лет (n=12)		
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,0435	0,016-0,0735	0,0795	0,0125-0,1435	0,101
Оксид азота, мкмоль/л	26,0	20,0-29,0	51,0	29,5-90,0	0,010
8-12 лет (n=14)			8-12 лет (n=14)		
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,0475	0,034 – 0,062	0,3075	0,112 – 0,572	0,001
Оксид азота, мкмоль/л	32,5	27,0 – 35,0	89,0	18,0 – 101,0	0,069
13-17 лет (n=17)			13-17 лет (n=18)		
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,036	0,027 – 0,075	0,396	0,267 – 1,17	<0,001
Оксид азота, мкмоль/л	33,0	29,0 – 37,0	107,5	98,0 – 111,0	<0,001

У детей с СГХС младшей возрастной группы статистически значимые различия были выявлены только по уровню оксида азота относительно группы контроля. В средней возрастной группе статистически значимые отличия были получены по концентрации эндотелина-1. В старшей возрастной группе у пациентов с СГХС статистически значимые отличия были получены по обоим показателям.

Анализируя уровни исследуемых показателей в зависимости от возраста, было выявлено, что самая высокая концентрация эндотелина-1 регистрировалась у детей старшей возрастной группы (0,396 фмоль/мл) относительно младшей (0,0795 фмоль/мл, $p=0,003$). Уровень оксида азота также был статистически значимо выше у детей старшей возрастной группы (107,5 мкмоль/л) относительно младшей (51,0 мкмоль/л, $p=0,009$). По мере увеличения возраста пациентов с СГХС отмечалось повышение концентрации эндотелина-1, что демонстрирует прогностическое значение вазоконстрикции на этапах формирования заболевания. По мере увеличения возраста пациентов и, соответственно, стажа заболевания, продукция NO также существенно увеличивалась. Полученные результаты свидетельствуют о значимой компенсаторной вазодилатационной способности эндотелия, направленной на предотвращение вазопрессорной активности эндотелина-1.

С целью изучения сосудистого ремоделирования у пациентов СГХС был проведен сравнительный анализ параметров суточной артериальной ригидности с аналогичными показателями у здоровых детей (Рисунок 2). Полученные данные выявили, что уже в детском возрасте при отсутствии клинически значимых проявлений у пациентов с СГХС происходят изменения свойств сосудистой стенки. Показатели минимальной, средней и максимальной скорости распространения пульсовой волны в аорте, были статистически значимо выше у пациентов с

гетерозиготной СГХС относительно контрольной группы. Индивидуальный анализ показал, что у 84,1% пациентов средняя скорость распространения пульсовой волны превышала референсные значения.

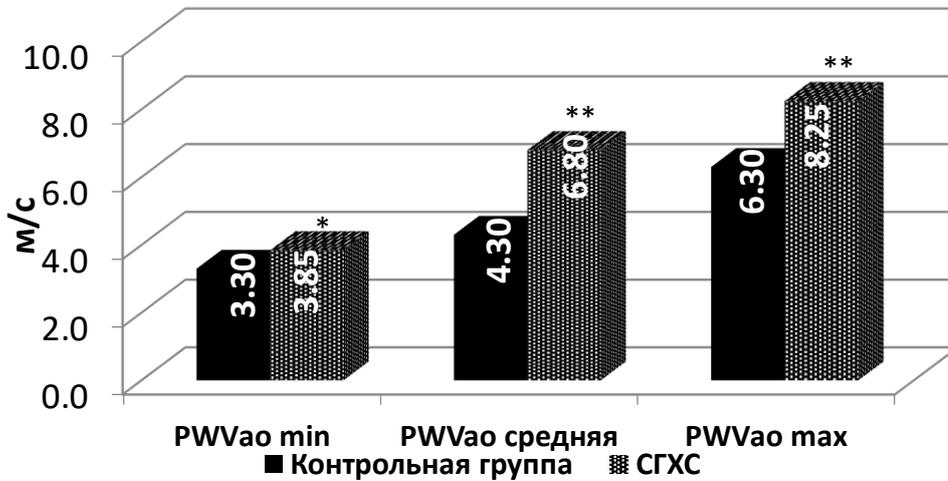


Рисунок 2 – Показатели минимальной, средней и максимальной скорости пульсовой волны у детей; * - $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

Результаты исследования индекса аугментации показали его отрицательные значения в обеих группах. Статистически значимо более высокие показатели минимального и среднего AIx были у детей с СГХС относительно группы контроля (Рисунок 3). Необходимо отметить, что в норме AIx для пульсаций, определяемых в плечевой артерии, должен быть отрицательный. В случае высокой жесткости артерий его величина становится положительной, о чем свидетельствуют полученные результаты у детей с СГХС.

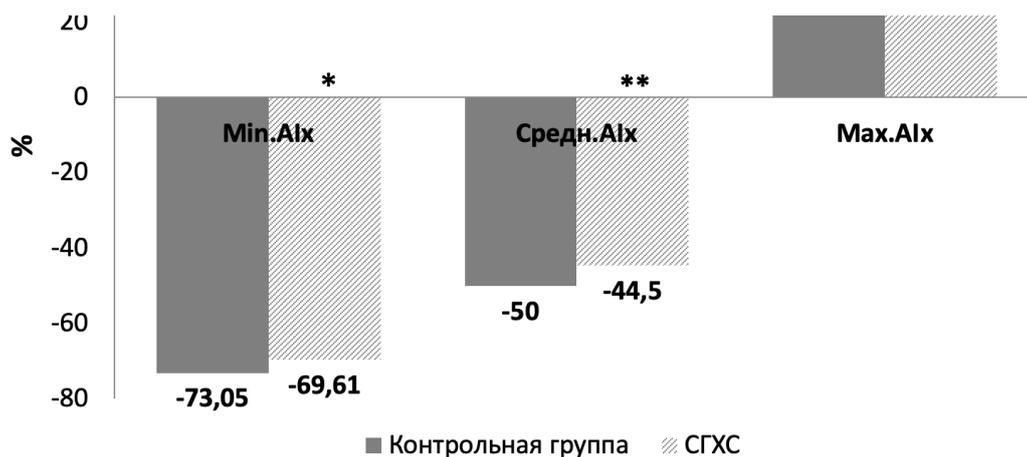


Рисунок 3 – Показатели минимального, среднего и максимального индекса аугментации у детей; * - $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Полученные результаты оценки параметров ригидности сосудистой стенки магистральных сосудов свидетельствуют об увеличении их жёсткости и позволяют прогнозировать возможное развитие начальных стадий атеросклероза у детей с гетерозиготной СГХС.

Проанализировано влияние возраста на показатели артериальной ригидности у пациентов с СГХС относительно контрольной группы (Таблица 2).

Таблица 2– Показатели ригидности сосудистой стенки у обследованных детей

Показатель	Контрольная группа, n=43		СГХС, n=44		p
	Me/M±SD	Q1-Q3/ 95% ДИ	Me/M±SD	Q1-Q3/ 95% ДИ	
5-7 лет (n=12)			5-7 лет (n=12)		
Минимальная PWV _{ao} (Сутки), м/с	2,85	2,75 – 3,25	4,45	3,45 – 5,4	<0,001
Средняя PWV _{ao} (Сутки), м/с	3,7	3,4 – 4,1	6,2	5,71 – 6,55	<0,001
Максимальная PWV _{ao} (Сутки), м/с	6,05	5,5 – 6,25	7,55	7,2 – 8,1	<0,001
Минимальный AIx (сутки), %	-84,0	-84,25 – (-80,0)	-74,0	-75,0 – (-72,25)	0,003
Средний AIx (сутки), %	-48,5	-54,5 – (-44,5)	-37,5	-42,5 – (-29,5)	0,005
8-12 лет (n=14)			8-12 лет (n=14)		
Минимальная PWV _{ao} (Сутки), м/с	2,8	2,7 – 3,1	3,75	3,3 – 5,4	0,002
Средняя PWV _{ao} (Сутки), м/с	4,0	3,5 – 4,4	5,55	4,0 – 6,8	0,077
Максимальная PWV _{ao} (Сутки), м/с	6,45	5,0 – 7,1	7,15	5,1 – 8,4	0,246
Минимальный AIx (сутки), %	-72,21 ± 4,25	-74,76 – (-69,67)	-71,5 ± 9,97	-77,47 – (-65,53)	0,808
Средний AIx (сутки), %	-53,0	-59,0 – (-45,0)	-45,0	-55,0 – (-40,0)	0,125
13-17 лет (n=17)			13-17 лет (n=18)		
Минимальная PWV _{ao} (Сутки), м/с	4,0	3,8 – 4,6	3,75	2,8 – 4,2	0,134
Средняя PWV _{ao} (Сутки), м/с	5,5	4,9 – 6,9	9,5	8,0 – 10,7	<0,001
Максимальная PWV _{ao} (Сутки), м/с	7,3	5,4 – 9,3	11,2	8,9 – 13,2	<0,001
Минимальный AIx (сутки), %	-67,29 ± 3,77	-69,29 – (-65,3)	-65,89 ± 4,92	-68,41 – (-63,37)	0,352
Средний AIx (сутки), %	-51,0	-62,0 – (-42,0)	-36,0	-39,0 – (-33,0)	<0,001

Принимая во внимание особенности физических параметров и возрастной периодизации, была проанализирована динамика изменений параметров жёсткости сосудистой стенки. Было выявлено, что в контрольной группе средняя PWV_{ao} статистически значимо увеличивалась с возрастом ребенка - в младшей возрастной группе показатели были самые низкие (3,7 м/с), в то время как у детей старшего возраста отмечались самые высокие значения (5,5 м/с, $p < 0,001$). Также установлена статистическая разница между всеми возрастными группами по показателям минимального, среднего и максимального AIx. Анализ влияния возраста на показатели артериальной ригидности у детей с гетерозиготной СГХС показал статистически значимое увеличение средней PWV_{ao} от 6,2 м/с в группе 5-7 лет до 9,5 м/с в группе 13-17 лет ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены относительно минимального и максимального AIx, что свидетельствует о нарастании жесткости, начиная с младшей возрастной группы (5-7 лет).

С целью оценки зависимости показателей PWV_{ao} от комплекса факторов, представленных анамнестическими и лабораторными данными, среди больных СГХС были построены прогностические регрессионные модели. Скорректированный коэффициент детерминации R^2 для минимальной PWV_{ao} составил 11,4%, для максимальной PWV_{ao} – 50,7%, для средней PWV_{ao} – 60,3%. В соответствии с полученными результатами, в качестве модели, наилучшим образом отражающей зависимость PWV_{ao} от указанных факторов была выбрана линейная регрессионная функция, характеризующая зависимость средней PWV_{ao}. Отбор факторов для модели был выполнен методом исключения. В результате было получено следующее уравнение (1).

$$Y_{\text{СрPWVao}} = -2,52 + 0,3 \times X_{\text{Возраст}} + 0,7 \times X_{\text{ЛПНП}} + 2,35 \times X_{\text{ТГ}} + 1,49 \times X_{\text{Эндотелин}}, \quad (1)$$

где $Y_{\text{СрPWVao}}$ – средняя PWV_{ao} (м/с), $X_{\text{Возраст}}$ – возраст (полных лет), $X_{\text{ЛПНП}}$ – содержание ЛПНП в сыворотке крови (ммоль/л), $X_{\text{ТГ}}$ – содержание ТГ в сыворотке крови (ммоль/л), $X_{\text{Эндотелин}}$ – содержание эндотелина-1 в сыворотке крови (фмоль/мл).

Исходя из значений коэффициентов регрессии, все факторы, вошедшие в итоговую модель, характеризовались прямым влиянием на среднюю PWV_{ao}. Увеличение возраста на 1 год при фиксированных значениях других факторов сопровождалось увеличением средней PWV_{ao} на 0,3 м/с, увеличение содержания ЛПНП на 1 ммоль/л – увеличением средней PWV_{ao} на 0,7 м/с, увеличение содержания ТГ на 1 ммоль/л – увеличением средней PWV_{ao} на 2,35 м/с, увеличение содержания эндотелина-1 на 1 фмоль/мл – увеличением средней PWV_{ao} на 1,49 м/с.

Разработанная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), характеризовалась коэффициентом корреляции, равным 0,8, что соответствовало высокой тесноте связи между зависимой переменной и предикторами. В модели были учтены 60,3% факторов, оказывающих влияние на среднюю PWV_{ao}.

Таким образом, полученные данные позволили установить нарушение эндотелиальной функции у детей с СГХС, возникающее уже в раннем детстве. Исследования показали, что ригидность сосудистой стенки меняется с возрастом и усугубляется у детей с СГХС. На жесткость артерий влияет комплекс факторов, таких

как - возраст, уровень ЛПНП, триглицеридов и эндотелина-1. Увеличение данных показателей сопровождается ростом скорости пульсовой волны в аорте. Результаты проведенных исследований вносят существенный вклад в понимание механизмов формирования атеросклероза и поражения сердечно-сосудистой системы при СГХС и в определенной степени прогнозируют характер дальнейшего течения заболевания. Все это позволит своевременно выявлять группы риска и разрабатывать адекватные лечебно-профилактические мероприятия у детей.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии сопровождается нарушением эндотелиальной функции. Увеличение концентрации эндотелина-1 у детей с СГХС в 6,8 раз ($p < 0,001$) сопровождалось повышением уровня оксида азота в 3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Максимальное увеличение эндотелина-1 в 5 раз ($p = 0,003$) и оксида азота в 2 раза ($p = 0,009$) выявлено в группе пациентов с СГХС старшего возраста 13-17 лет по сравнению с детьми младшей возрастной группы (5-7 лет).

2. У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией выявлено повышение жёсткости сосудистой стенки, что проявлялось статистически значимым увеличением минимальной (3,85 м/с, $p = 0,009$), средней (6,8 м/с, $p < 0,001$), максимальной (8,25 м/с, $p < 0,001$) скорости распространения пульсовой волны в аорте за сутки относительно группы контроля (3,3 м/с, 4,3 м/с и 6,3 м/с, соответственно), а также минимального (-69,61%, $p = 0,041$), среднего (-44,5%, $p < 0,001$) индекса аугментации по сравнению с детьми контрольной группы (-73,05% и -50,0%, соответственно).

3. У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией выявлены изменения параметров артериальной ригидности в зависимости от возраста, начиная с младшей возрастной группы 5-7 лет. Наиболее выраженные изменения по параметрам средней скорости распространения пульсовой волны у пациентов с семейной гиперхолестеринемией отмечены в старшей возрастной группе 13-17 лет, которые были выше по сравнению с младшей возрастной группой 5-7 лет на 53,2%, в то время как в группе контроля у детей старшей возрастной группы по сравнению с младшей на 48,6%.

4. Установлен комплекс факторов - липопротеины низкой плотности, эндотелин-1, триглицериды и возраст, оказывающий сочетанное влияние на среднюю скорость распространения пульсовой волны в аорте за сутки у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

5. Выявлено, что у детей с семейной гиперхолестеринемией увеличение возраста на 1 год при фиксированных значениях других факторов сопровождалось увеличением средней PWV_{ao} на 0,3 м/с, увеличение содержания ЛПНП на 1 ммоль/л – увеличением средней PWV_{ao} на 0,7 м/с, увеличение содержания триглицеридов на 1 ммоль/л – увеличением средней PWV_{ao} на 2,35 м/с, увеличение содержания эндотелина-1 на 1 фмоль/мл – увеличением средней PWV_{ao} на 1,49 м/с.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка артериальной жесткости и состояния функции эндотелия рекомендована к использованию в качестве скрининга для выявления раннего атеросклероза и определения группы высокого сердечно-сосудистого риска.

2. Для оценки средней скорости распространения пульсовой волны в аорте за сутки у детей с СГХС следует учитывать возраст, уровень ЛПНП, триглицеридов и эндотелина-1.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным является дальнейшее изучение маркёров эндотелиальной дисфункции, которые оказывают влияние на тромботическую и ангиогенную функцию эндотелия. Важным аспектом является наличие фактов и потенциальной возможности медикаментозного и немедикаментозного воздействия на эти изменения. Однако на сегодняшний день биологические механизмы, лежащие в основе ассоциации СГХС и сердечно-сосудистых заболеваний, до конца не расшифрованы. Определение структурно-функциональных изменений сосудов у больных с СГХС имеет прогностическое значение на развитие сердечно-сосудистых событий, а также повлиять на терапевтические и профилактические подходы при семейной гиперхолестеринемии. Проведенные исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Галимова, Л. Ф. Особенности диагностики дислипидемий у детей / Л. Ф. Галимова, Е. С. Слестникова, Д. И. Садыкова // Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе: Материалы XIV Российского конгресса, Казань, 05–06 декабря 2017 года. – Казань: Медицинский издательский дом "Практика", 2017. – С. 87.
2. Садыкова, Д. И. Семейная гиперхолестеринемия у детей: фокус на скрининг / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Слестникова // Современная медицина. – 2017. – № 4(8). – С. 53-55.
3. Слестникова, Е. С. Таргетный скрининг как метод обнаружения дислипидемий у детей в семьях с отягощенным семейным анамнезом в Г. Казань / Е. С. Слестникова, Л. Ф. Галимова // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № S3. – С. 475.
4. Результаты функционального и ультразвукового обследования детей с дислипидемиями / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Слестникова, И. В. Леонтьева // 19-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ); 11-й Всероссийский конгресс "Клиническая электрокардиология"; IV-ая Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России : Сборник тезисов, Ростов-на-Дону, 25–26 апреля 2018 года. – Ростов-на-Дону: Первый

- Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет), 2018. – С. 72.
5. Hypercholesterolemia and diabetes mellitus type I: clinical case / E. S. Slastnikova, D. I. Sadykova, A. R. Shakirova [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 275. – P. 201.
 6. Estimation of the intima-media thickness of the common carotid artery in children with familial hypercholesterolemia / L. F. Galimova, D. I. Sadykova, I. V. Leonteva, E. S. Slastnikova // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 275. – P. 223.
 7. **Оценка толщины комплекса интима - медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, И. В. Леонтьева, Е. С. Сластникова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 152-154.**
 8. Lipid profile in children with illnesed heredity in cardiovascular pathology / D. I. Sadykova, I. Leontieva, N. Khasanov [et al.] // *Journal of Hypertension, Supplement*. – 2018. – Vol. 36, No e-S1. – P. 157.
 9. **Исследование гемостаза у детей с дислипидемиями / Н. Э. Усова, Д. И. Садыкова, Е. С. Сластникова, Л. Ф. Галимова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 212-213.**
 10. **Сахарный диабет и семейная гиперхолестеринемия у ребенка - реальность? / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, И. В. Леонтьева [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 88-91.**
 11. Усова, Н. Э. Таргетный скрининг и выявление детей с семейной гиперхолестеринемией в Республике Татарстан / Н. Э. Усова, Е. С. Сластникова // *Сборник тезисов XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва, 21 марта 2019 года*. – Москва: Пирогова, 2019. – С. 126.
 12. Гусева, Н. Э. Программа выявления детей с семейной гиперхолестеринемией в Республике Татарстан / Н. Э. Гусева, Е. С. Сластникова, Л. Ф. Галимова // *Белые цветы : Сборник тезисов 93-й Международной студенческой научно-практической конференции, 93-й Международной научно-практической конференции молодых ученых, 22-й Международной медико-исторической конференции студентов, посвященная 125-летию со дня рождения профессора Владимира Александровича Энгельгардта, I Всероссийской практической конференции «Слушаю. Вижу. Лечу»*, Казань, 10–12 апреля 2019 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2019. – С. 955.
 13. Сластникова, Е. С. Показатели сосудистого тонуса у детей из семей с сердечно-сосудистыми заболеваниями в раннем возрасте / Е. С. Сластникова, Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова // *Белые цветы : Сборник тезисов 93-й Международной студенческой научно-практической конференции, 93-й Международной научно-практической конференции молодых ученых, 22-й*

- Международной медико-исторической конференции студентов, посвященная 125-летию со дня рождения профессора Владимира Александровича Энгельгардта, I Всероссийской практической конференции «Слушаю. Вижу. Лечу», Казань, 10–12 апреля 2019 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2019. – С. 949-950.
14. Sadykova, D. I. Changes In Aortic Stiffness In Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia / D. I. Sadykova, L. F. Galimova, E. S. Slastnikova // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 287. – P. 104.
15. Clinical Case Of Familial Hypercholesterolemia And Hereditary Pancreatitis In Child / D. I. Sadykova, E. S. Slastnikova, I. Leontyeva [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 287. – P. 208.
- 16. Исследование ригидности сосудистой стенки у детей из семей с отягощённым анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям / Е. С. Сластникова, Д. И. Садыкова, И. В. Леонтьева, Л. Ф. Галимова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № S2. – С. 35-36.**
- 17. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ренессанс) / М. В. Ежов, С. А. Близнюк, Н. А. Тмоян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 5. – С. 7-13.**
18. Study of the stiffness of the vascular wall in children from families with a burdened history of cardiovascular diseases / D. I. Sadykova, E. S. Slastnikova, I. Leontyeva, L. F. Galimova // *Archives of Disease in Childhood*. – 2019. – Vol. 104, No S3. – P. 43.
- 19. Ригидность сосудистой стенки у детей из семей с отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям / Е. С. Сластникова, Д. И. Садыкова, И. В. Леонтьева, Л. Ф. Галимова // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 381-382.**
20. Усова, Н. Э. Разработка программы выявления и ведения детей с семейной гиперхолестеринемией в Республике Татарстан / Н. Э. Усова, Е. С. Сластникова // *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 24–27 апреля 2019 года.* – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2019. – С. 175.
21. Гусева, Н. Э. Исследование гемостаза у детей с семейной гиперхолестеринемией / Н. Э. Гусева, Е. С. Сластникова, Л. Ф. Галимова // *Белые цветы - 2020: Сборник тезисов. VII Международный молодежный научно-медицинский форум. Посвящен 100-летию со дня образования ТАССР, 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, Казань, 08–10 апреля 2020 года.* – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2020. – С. 122.

22. Изменение скорости пульсовой волны в аорте у детей с семейной гиперхолестеринемией / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Слостникова, Д. И. Марапов // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 640-647.
23. Семейная гиперхолестеринемия у пациентки с ювенильным ревматоидным артритом / Д. И. Садыкова, Т. П. Макарова, Е. С. Слостникова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 294-297.
24. Применение статинов при семейной гиперхолестеринемии у детей / Д. И. Садыкова, М. А. Школьникова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Слостникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 139-144.
25. Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и других маркеров функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, И. В. Леонтьева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 169-175.
26. Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз / Д. И. Садыкова, А. В. Сусеков, И. В. Леонтьева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 91-97.
27. Садыкова, Д. И. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Слостникова // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 124-128.
28. The level of lipoprotein (a) a predictor of subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolemia who are not receiving lipid-lowering therapy / L. F. Galimova, D. I. Sadykova, E. S. Slastnikova, N. E. Usova // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 315. – P. 143.
29. Study of hemostasis in children with dyslipidemia / N. E. Usova, D. I. Sadykova, L. F. Galimova, E. S. Slastnikova // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 315. – P. 215.
30. Adherence and efficiency of lipid-lowering therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Russia / A. S. Galyavich, D. I. Sadykova, E. S. Slastnikova, L. F. Galimova // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 315. – P. 43.
31. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Слостникова, Н. Э. Усова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 191-196.
32. Прогностическое значение ультразвукового и функционального исследования сосудов при семейной гиперхолестеринемии / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Слостникова, Н. Э. Усова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S2. – С. 25.
33. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра

- РЕНЕССАНС / У. В. Чубыкина, М. В. Ежов, Д. В. Дупляков [и др.] // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 27-36.
34. Анализ приверженности терапии статинами среди детей с семейной гиперхолестеринемией: результаты 3-летнего проспективного исследования / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Сладникова [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 81-85.
35. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан / Д. И. Садыкова, А. И. Зиатдинов, С. А. С. Сенек [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – № 1(42). – С. 52-58.
36. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621500 Российская Федерация. База клинико-лабораторных характеристик пациентов детского возраста с семейной гиперхолестеринемией в Республике Татарстан: № 2021621297: заявл. 16.06.2021: опубли. 12.07.2021 / Е. С. Сладникова, Д. И. Садыкова, Г. М. Файзрахманова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБ САД – индекс времени гипертензии систолического артериального давления

ИФА – иммуноферментный анализ

САД – систолическое артериальное давление

СГХС – семейная гиперхолестеринемия

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

AIx – индекс аугментации

PWV_{ao} – скорость распространения пульсовой волны