

В.Б. Розанов, ... Устойчивость и значение для прогноза нарушений ЛС у подростков ...

Устойчивость и прогностическое значение нарушений липидного спектра крови в подростковом возрасте: 22-летнее проспективное наблюдение

В.Б. Розанов, А.А. Александров, Н.В. Перова, Е.Н. Шугаева, Е.Ю. Зволинская

ФГУ «Научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава». Москва, Россия

Lipid profile stability and prognostic value in adolescents: 22-year prospective study

V.B. Rozanov, A.A. Alexandrov, N.V. Perova, E.N. Shugaeva, E.Yu. Zvolinskaya

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development.
Moscow, Russia

Цель. Оценить в ходе длительного, проспективного наблюдения за подростками динамику, устойчивость и прогностическое значение показателей липидного спектра (ЛС) крови для обоснования подходов к ранней профилактики ишемической болезни сердца.

Материал и методы. В исследование изначально вошли 347 мальчиков и 332 девочки. За 22-летний период наблюдения проведено 6 повторных обследований в возрасте: 13-14, 15-16, 19-20, 21-22, 26 и 34-35 лет с определением ЛС. Обследование включало: определение общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ), а также измерение массы (МТ) и длины тела (ДТ), толщины кожных складок под лопаткой (КСЛ), на животе (КСЖ) и над трицепсом (КСТ), оценку полового созревания (ПС).

Результаты. Значительная доля различий в показателях ЛС крови между лицами мужского и женского пола, особенно в пубертатном возрасте, оставалась необъясненной. Увеличение атерогенности ЛС крови и частоты дислипидемий (ДЛП) у мужчин в молодом взрослом возрасте было сопряжено с увеличением МТ и ее жировой компоненты. Умеренно повышенные и нормальные уровни ХС, ХС ЛВП и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у мальчиков и девочек пубертатного возраста имели одинаковую устойчивость и не ассоциировались с повышенным риском атерогенных ДЛП в зрелом взрослом возрасте. ОХС у подростков в периоде ПС имел прогностическое значение в отношении его уровня в возрасте 34-35 лет только в сочетании с показателями физического развития. Избыточная МТ у мальчиков пубертатного возраста являлась независимым предиктором будущей гиперхолестеринемии в зрелом взрослом возрасте.

Заключение. Особенности возрастной динамики показателей ЛС крови служат основанием для начала профилактического вмешательства в детском возрасте – в препубертатном или раннем пубертатном периодах не только в группах риска, но и на популяционном уровне.

Ключевые слова: подростки, липидный спектр, холестерин, трекинг, проспективное наблюдение.

Aim. To prospectively assess dynamics, stability, and prognostic value of blood lipid profile (LP) in adolescents, for identifying early coronary heart disease prevention approaches.

Material and methods. This prospective study included 347 boys and 332 girls. During 22-year follow-up, six clinical examinations were performed (at the age of 13-14, 15-16, 19-20, 21-22, 26 and 34-35 years). Examination program included measuring levels of total cholesterol (TCH), high-density lipoprotein CH (HDL-CH), and triglycerides (TG), body weight (BW) and height (BH), subscapular, abdominal, and triceps skin fold thickness (SST, AST, and TST), pubescence assessment.

Results. Gender differences in LP, especially in pubescence, could not be completely explained. Increased LP atherogeneity and dyslipidemia (DLP) rates in young males were associated with increased BW and fat tissue percentage. Mildly increased and normal TCH, HDL-CH, low-density lipoprotein CH (LDL-CH) in pubescent boys and girls were equally stable and not associated with increased risk of atherogenic DLP in adult age. In pubescent adolescents, TCH predicted its level in 34-35 year-olds only in combination with physical development parameters.

© Коллектив авторов, 2007

Тел.: (495) 624-90-94

e-mail: vrozanov@gnicpm.ru

Overweight in pubescent boys was an independent predictor of future hypercholesterolemia in adult age.

Conclusion. The observed age LP dynamics points to the need for early preventive measures in risk groups and general population, starting in pre-pubertal or early pubertal periods.

Key words: Adolescents, lipid profile, cholesterol, tracking, prospective follow-up.

Многочисленные исследования, проведенные среди взрослого населения, показали, что высокий уровень холестерина (ХС) является важным фактором риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) [1-4]. ХС участвует в развитии атеросклеротических изменений в артериальной стенке, начинающихся в раннем возрасте, даже у явно здоровых детей и подростков [1-3]. Однако не ясно, в каком возрасте формируются устойчивые атерогенные изменения липидного спектра (ЛС) крови, связанные с риском развития дислипидемии (ДЛП) или ИБС во взрослой жизни. Исследование этой проблемы на основе длительных проспективных наблюдений необходимо не только для выявления детей и подростков, угрожаемых по развитию во взрослой жизни атерогенных ДЛП и ИБС, но и для создания системы ранней их профилактики.

Цель этого исследования – в ходе длительного проспективного наблюдения за подростками оценить динамику, устойчивость и прогностическое значение показателей ЛС крови для обоснования подходов к ранней профилактике ИБС.

Материал и методы

Проспективное наблюдение за динамикой показателей ЛС крови у детей и подростков проводилось в рамках международного кооперативного исследования по ювенильной артериальной гипертензии (АГ), которое было начато в 1977г [5,6]. В данное проспективное исследование вошли 347 мальчиков и 332 девочки из первоначальной случайной выборки. За 22-летний период наблюдения проведено 6 повторных обследований в возрасте: 13-14, 15-16, 19-20, 21-22, 26 и 34-35 лет.

Обследование включало трехкратное измерение АД ртутным сфигмоманометром по стандартной методике, определение частоты сердечных сокращений (ЧСС) по пульсу на лучевой артерии. Учитывали среднее значение систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) (5 фаза) из 3 измерений. Массу тела (МТ) измеряли с точностью до 0,1 кг, длину тела (ДТ) – с точностью до 0,5 см. Индекс массы тела (индекс Кетле – ИК) рассчитывали как отношение МТ (кг) к ДТ (м²). Оценивалась толщина кожных складок (КС) над трицепсом (КСТ) и под лопаткой (КСЛ) калипером Харпендена с точностью до 0,1 мм. Для оценки избыточной МТ (ИМТ) и ожирения у детей и взрослых использовали значения ИК, соответствующие возрастнo-половым критериям ИМТ и ожирения [7]. Все измерения выполнялись стандартизованными методами с регулярным контролем качества измерений. Половое созревание (ПС) определялось по наличию вторичных половых признаков, выраженность которых оценивали баллами [8]: А – оволосение в

подмышечной впадине (0-4 балла); Р – оволосение лобка (0-4 балла); Ма – развитие грудных желез (0-4 балла); М – менструация (0-3 балла); Ф – развитие усов (0-4 балла). Для оценки степени ПС вычисляли суммарное количество баллов для девочек – А, Р, Ма, М; для мальчиков – А, Р и Ф; максимально возможное число баллов для девочек составило 15, для мальчиков – 12. Стандартный подход к обследованию соблюдался на всех этапах проспективного наблюдения.

Забор крови осуществляли натощак (через 12 часов и более после последнего приема пищи) из локтевой вены левой руки с помощью вакуум-контейнера фирмы «Бектон-Диккинсон» (США). Содержание в сыворотке крови общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли на автоанализаторе «Техникон-АА-II» (США). Концентрацию ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли на том же автоанализаторе в надосадочной жидкости после осаждения марганец-гепариновой смесью липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛНП и ХС ЛОНП). Уровни ХС ЛОНП, ХС ЛНП (ммоль/л) и индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формулам Friedewald WT, et al. 1972:

$$\text{ХС ЛОНП} = \text{ТГ} / 2,2; \text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ХС ЛОНП}); \text{ИА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}.$$

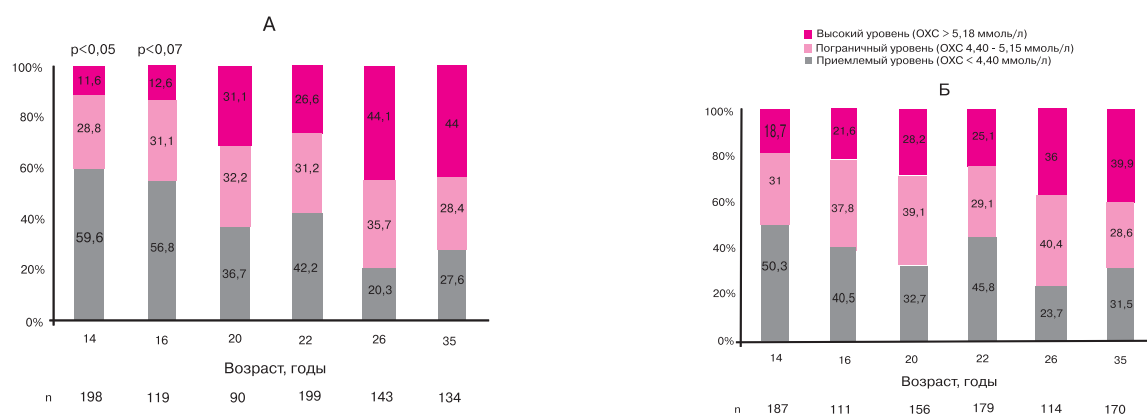
Липидные исследования, стандартизацию и контроль качества осуществляли в отделе стандартизации ГНИЦ ПМ (руководитель – д.б.н., проф. В.Н.Малахов). Для включения в группу с атерогенными ДЛП применяли единые критерии для подростков и взрослых: ОХС $\geq 5,17$ ммоль/л, ХС ЛВП $< 1,03$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л и ХС ЛНП $\geq 3,36$ ммоль/л [9].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения SAS (Версия 8.2 для Windows) и SPSS (Версия 13.0 для Windows). Результаты представлены в виде средних значений со стандартным отклонением или 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Межгрупповые различия для непрерывных и категориальных переменных проверяли с помощью ковариантного анализа и χ^2 -теста. Для оценки влияния независимых переменных на межгрупповые различия показателей ЛС крови использовали многомерный дисперсионный анализ. Критерием достоверности различий было выбрано значение $p < 0,05$. Для оценки трекинга рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона, называемые ниже трекинг-коэффициентами. Связь исходных значений с будущими уровнями липидов оценивали с помощью множественного регрессионного анализа (рассчитывался коэффициент детерминации – R²). Относительные риски (ОР) развития ДЛП во взрослом состоянии определяли с помощью логистического регрессионного анализа в группах подростков с ДЛП. Вычисляли отношения шансов (ОШ) с 95%ДИ.

В группу сравнения вошли дети и подростки без указанных ФР (ОШ = 1,00).

Результаты

В таблице 1 представлены результаты, характеризующие две сравниваемые группы (мужско-



Примечание: ‡ – сравнение в распространенности высоких уровней ОХС проводится между лицами мужского и женского пола.

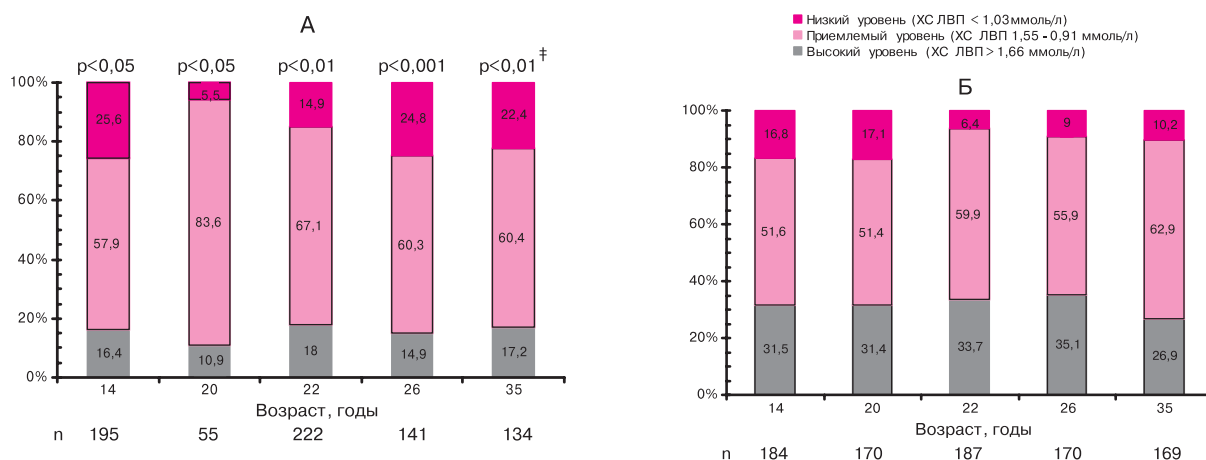
Рис. 1 Возрастная динамика распространенности различных уровней ОХС в сыворотке крови у лиц мужского (А) и женского (Б) пола.

го и женского пола) по основным переменным в возрасте 13-14 лет (1-е определение липидов) и 34-35 лет. Проведенный многомерный дисперсионный анализ показал, что переменные, по которым различались мальчики и девочки в возрасте 13-14 лет: ДТ, КСТ, КСЛ, ДАД и ЧСС, объясняли лишь 4% межгрупповой дисперсии ХС ($R^2=0,04$), 4,6% – ХС ЛВП ($R^2=0,046$) и 1,3% – ХС ЛНП ($R^2=0,013$). Статистически значимое влияние на межгрупповые различия ОХС в возрасте 13-14 лет оказывали ДТ и КСТ, а на межгрупповые различия ХС ЛВП и ХС ЛНП – гендерный фактор. Переменные, по которым различались те же лица мужского и женского пола в возрасте 34-35 лет: МТ, ДТ, КСТ САД и ДАД, объясняли 4,8% межгрупповой дисперсии ОХС ($R^2=0,048$), 12,2% – ХС ЛВП ($R^2=0,122$) и 22,9% – ТГ ($R^2=0,229$). На межгрупповые различия ОХС в этом возрасте ни одна из указанных переменных не оказывала статистически значимого влияния. Статистически достоверный вклад в межгрупповые различия ХС ЛВП в возрасте 34-

35 лет вносили МТ, ДТ, САД и гендерный фактор, а в межгрупповые различия ТГ – МТ и также гендерный фактор.

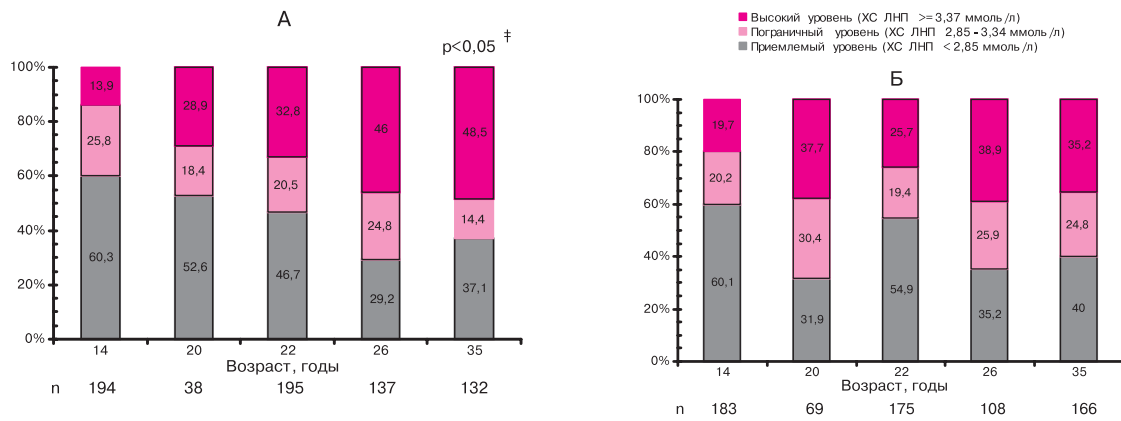
На каждом этапе обследования анализировали распространенность атерогенных ДЛП, динамика которых отражена на рисунках 1-4. Распространенность атерогенных ДЛП у лиц обоего пола быстро увеличивалась с возрастом, начиная с постпубертатного периода. Обращает на себя внимание высокая распространенность низких уровней ХС ЛВП в возрасте от 13-14 до 15-16 лет, особенно у мальчиков: 25,6% и 16,8% соответственно. Во взрослом состоянии атерогенные ДЛП – низкий уровень ХС ЛВП, высокий ХС ЛНП и гипертриглицеридемия (ГТГ), также чаще были распространены в группе лиц мужского пола.

На рисунке 5 показана динамика средних показателей ЛС крови у лиц мужского и женского пола, начиная с подросткового и до зрелого взрослого возраста. Средние уровни ОХС и ХС ЛНП в группе девочек были выше в возрасте от



Примечание: ‡ - сравнение в распространенности низких уровней ХС ЛВП проводится между лицами мужского и женского пола.

Рис. 2 Возрастная динамика распространенности различных уровней ХС ЛВП в сыворотке крови у лиц мужского (А) и женского (Б) пола.



Примечание: \ddagger - сравнение в распространенности высоких уровней ХС ЛНП проводится между лицами мужского и женского пола.

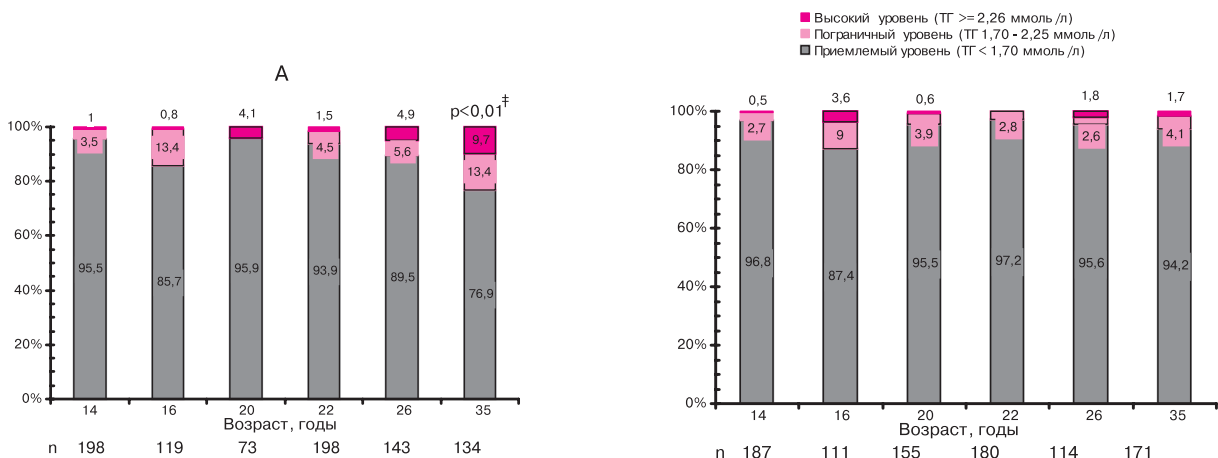
Рис. 3 Возрастная динамика распространенности различных уровней ХС ЛНП в сыворотке крови у лиц мужского (А) и женского (Б) пола.

13-14 до 15-16 лет. Уровни ХС ЛВП у мужчин почти во всех возрастах были достоверно ниже, чем у женщин. В группе лиц мужского пола после 20-летнего возраста ХС ЛНП и ИА, а после 16-летнего возраста и ТГ прирастали более быстрыми темпами, чем у женщин – 0,35 vs (-0,16) ммоль/л ($p < 0,05$); 0,02 vs 0 ($p < 0,01$); 0,2 vs (-0,2) мг/дл соответственно ($p < 0,01$), так что изменения в ЛС крови у них приобрели устойчивую атерогенную направленность (рисунок б). Многомерный дисперсионный анализ показал, что межгрупповые различия в изменениях (приростах) ОХС, ХС ЛНП, ТГ и ИА в возрастной категории 20–34-35 лет на 71,8% ($R^2=0,718$), 70,1% ($R^2=0,701$), 24,8% ($R^2=0,248$) и 90,1% ($R^2=0,901$), соответственно, объяснялись изменениями (приростами) МТ и толщины КС.

Корреляционный анализ был использован для оценки взаимосвязи между ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП в подростковом возрасте и их уровнями в последующих периодах жизни. Все значения трекинг-коэффициентов (коэффици-

ентов корреляции Пирсона) для ОХС у лиц обоего пола были статистически достоверными до 26-летнего возраста, но с устойчивой тенденцией к снижению их абсолютных значений от первого обследования к последнему (таблица 2). Сила трекинга у лиц обоего пола уменьшалась с увеличением продолжительности наблюдения от умеренно сильной – в возрасте 15-16 лет, до статистически незначимой в возрасте 34-35 лет. Исходные уровни ХС ЛНП и ТГ у мальчиков и ХС ЛВП и ТГ у девочек в возрасте 13-14 лет были статистически значимо связаны с аналогичными показателями в возрасте 34-35 лет. Устойчивую статистически значимую зависимость ХС в возрасте 34-35 лет от его предыдущих уровней наблюдали только в возрастном промежутке от 20 до 34-35 лет (в таблице не представлено).

Проанализирована взаимосвязь исходного содержания липидов, показателей физического (МТ, ДТ, ИК, КСТ, КСЛ и их приростов от 13-14 до 34-35 лет) и полового развития (суммарная оценка ПС) подростков с их будущими уровня-



Примечание: \ddagger - сравнение в распространенности высоких уровней ТГ проводится между лицами мужского и женского пола.

Рис. 4 Возрастная динамика распространенности различных уровней ТГ в сыворотке крови у лиц мужского (А) и женского (Б) пола.

Таблица 1

Средние значения (М) и стандартные отклонения (SD) антропометрических параметров, величины АД и показателей ЛС у лиц мужского и женского пола в возрасте 13-14 лет и 34-35 лет

Переменные	Мужской пол			Женский пол			p
	n	М	SD	n	М	SD	
13-14 лет							
МТ, кг	347	52,9	10,6	332	53,0	10,6	н/д
ДТ, см	349	161,2	8,0	340	159,6	6,3	0,004
ИК, кг/м ²	347	20,2	3,2	332	20,7	3,6	н/д
КСТ, мм	343	13,8	7,5	340	18,3	8,5	0,001
КСЛ, мм	343	10,6	7,3	340	13,8	8,4	0,001
ПС, баллы	204	9,7	2,0	320	10,3	6,2	н/д
САД, мм рт. ст.	353	111,8	15,1	344	109,7	14,3	н/д
ДАД, мм рт. ст.	353	62,3	11,8	342	57,4	10,8	0,001
ЧСС, уд./мин.	295	75,3	11,1	261	78,9	10,5	0,001
ОХС, ммоль/л	198	4,28	0,69	187	4,54	0,95	0,002
ХС ЛВП, ммоль/л	195	1,26	0,32	184	1,38	0,36	0,001
ТГ, ммоль/л	196	0,78	0,38	186	0,78	0,36	н/д
ХС ЛНП, ммоль/л	193	2,61	0,66	181	2,77	0,84	0,045
ИА	193	2,5	0,9	183	2,5	1,1	н/д
34-35 лет							
МТ, кг	138	84,4	15,7	177	68,9	16,0	0,001
ДТ, см	138	179,1	5,9	177	165,3	6,0	0,001
ИК, кг/м ²	138	26,4	4,7	177	25,3	5,7	н/д
КСТ, мм	138	10,8	5,5	177	20,6	8,6	0,001
КСЛ, мм	138	19,6	10,3	177	21,5	10,2	н/д
САД, мм рт. ст.	138	129,2	16,2	177	115,2	16,9	0,001
ДАД, мм рт. ст.	138	87,1	11,1	177	77,1	12,1	0,001
ЧСС, уд./мин.	138	74,5	10,9	177	75,9	10,8	н/д
ОХС, ммоль/л	138	5,14	0,99	177	4,89	0,82	0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	138	1,23	0,31	177	1,38	0,30	0,001
ТГ, ммоль/л	138	1,31	0,65	177	0,91	0,42	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	138	3,30	0,89	177	3,13	0,83	н/д
ИА	138	3,4	1,4	177	2,7	1,1	0,001

ми ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ и ИА в возрасте 34-35 лет. Из показателей ЛС в возрасте 13-14 лет у мальчиков только ХС ЛНП, ТГ и ИА были связаны с их уровнями в возрасте 34-35 лет: $r=0,43$; $0,31$ и $0,38$ соответственно ($p<0,01$ для всех коэффициентов корреляции); у девочек – ХС ЛВП и ТГ: $r=0,41$ и $0,43$ соответственно ($p<0,001$). Содержание ОХС у мужчин и женщин в возрасте 34-35 лет не зависело от показателей их физического и полового развития в возрасте 13-14 лет. Что касается других липидов, то наблюдалась отрицательная корреляция между ХС ЛВП в возрасте 34-35 лет и исходными значениями МТ, ИК, КСЛ, КСТ в возрасте 13-14 лет, приростом КСЛ в возрасте от 13-14 до 34-35 лет: $r=-0,20$; $-0,25$; $-0,20$; $-0,24$ и $-0,20$ соответственно ($p<0,05$) – у мальчиков; приростом МТ и ИК – у девочек: $r=-0,28$; $-0,28$ соответственно ($p<0,01$). Уровни ТГ в зрелом возрасте у мужчин были связаны с приростом МТ, ИК и КСЛ: $r=0,33$, $0,29$ и $0,33$ соответственно ($p<0,01$) в возрасте от 13-14 до 34-35 лет, у женщин – с ИК: $r=0,22$ соответственно ($p<0,01$) в возрасте 13-14 лет; приростом МТ, ИК, КСТ и КСЛ: $r=0,39$, $0,39$, $0,26$ и $0,33$ соответственно ($p<0,01$) в возрастном пери-

оде от 13-14 до 34-35 лет. Содержание ХС ЛНП в возрасте 34-35 лет только у мужчин коррелировало с КСТ: $r=0,23$ ($p=0,02$) в подростковом возрасте. ИА в возрасте 34-35 лет у мужчин зависел от их ИК, КСТ, КСЛ: $r=0,23$, $0,26$ и $0,21$ соответственно ($p<0,05$) в возрасте 13-14 лет, а также прироста МТ, ИК и КСЛ: $r=0,24$, $0,24$ и $0,21$ соответственно ($p<0,05$); у женщин – от прироста МТ и ИК: $r=0,22$ и $0,23$ соответственно ($p<0,01$) в возрасте от 13-14 до 34-35 лет.

Следующий подход в исследовании феномена «трекинга» показателей ЛС крови основывался на оценке воспроизводимости их исходных процентильных рангов. Из числа тех, кто по уровню ОХС (4,5 и 4,7 ммоль/л и выше, соответственно для мальчиков и девочек) находился в верхних 33% (в верхнем терциле) кривой распределения по прошествии 22 лет 41,2% (7 из 17) мужчин и 40,6% (13 из 32) женщин оставались в том же процентильном ранге. Следует отметить, что 35% мужчин и 48,1% женщин с гиперхолестеринемией (ГХС) в возрасте 35 лет имели ГХС в подростковом возрасте. Для сравнения, доля лиц с нормальным уровнем ОХС (2-й терциль), сохранивших свои уровни спустя 22 года, соста-

Трекинг-корреляции между исходными показателями ЛС крови (в возрасте 13-14 лет) и их значениями в последующих возрастах: 22-летнее проспективное исследование

возраст	Возраст 13-14 лет							
	ОХС, ммоль/л		ХС ЛВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛНП, ммоль/л	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
15-16 лет	0,567 *** (105)‡	0,621 *** (96)	0,567 ** (18)	0,682 *** (21)	0,312 *** (104)	0,192 (95)	0,327 (18)	0,498 * (20)
19-20 лет	0,459 ** (43)	0,315 * (93)	-	-	0,050 (42)	0,210 * (92)	-	-
22-23 года	0,342 *** (91)	0,506 *** (76)	0,334 *** (101)	0,348 ** (80)	0,100 (90)	0,431 *** (76)	0,347 *** (88)	0,206 (73)
26-27 лет	0,439 *** (65)	0,294 * (46)	0,288 * (62)	0,290 * (45)	0,126 (64)	0,209 (100)	0,342 ** (61)	0,266 (43)
34-35 лет	0,206 (58)	0,186 (73)	0,188 (58)	0,411 *** (69)	0,433 *** (58)	0,431 *** (74)	0,312 * (58)	0,097 (69)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; ‡ - в скобках указано количество корреляционных пар.

вила 36,8% (7 из 19) и 25% (5 из 20) соответственно. Установлено, что 42,9% (6 из 14) мальчиков и 47,6% (10 из 21) девочек 14 лет с ХС ЛВП в I терциле $< 1,09$ и $1,24$ ммоль/л соответственно, сохранили свои уровни ХС ЛВП в том же процентильном ранге по прошествии 22 лет. Сопоставимое количество подростков сохранило нормальный ХС ЛВП за тот же временной промежуток – 52% (13 из 25) и 41,7% (10 из 24), соответственно. Изменения в исходных процентильных рангах ХС ЛНП практически не отличались от ОХС и ХС ЛВП. 42,9% (9 из 21) мальчиков и 48,3% (14 из 29) девочек 14 лет с исходным ХС ЛНП в III терциле (2,92 и 2,97 ммоль/л и выше, соответственно) оставались в том же процентильном ранге спустя 22 года. 42,9% (6 из 14) и 40,9% (9 из 22) подростков с уровнем ХС ЛНП во II терциле, оставались в том же процентильном ранге по завершении 22-летнего периода наблюдения. Уровни ТГ в подростковом возрасте оказались более устойчивыми. 44% (11 из 25) мальчиков и 47,6% (10 из 21) девочек с уровнем ТГ в III терциле (0,87 и 0,86 ммоль/л и

выше, соответственно) пребывали в том же процентильном ранге по прошествии 22 лет. Количество их сверстников, сохранивших исходные значения ТГ во II терциле, составило 15,2% (10 из 66) и 30,4% (14 из 46), соответственно.

Для того чтобы выяснить, имеют ли самостоятельное прогностическое значение исходные уровни ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП в отношении аналогичных показателей в последующих возрастах был выполнен линейный регрессионный анализ. Коэффициенты линейной регрессии, представленные в таблице 3, показывают, что исходные значения почти всех показателей ЛС в возрасте 13-14 лет, за исключением ТГ, являлись предикторами их будущих уровней в возрасте 26-27 лет. Исходные уровни ОХС и ХС ЛВП у мальчиков, а также ОХС и ХС ЛНП у девочек в возрасте 13-14 лет не имели предсказательного значения в отношении этих показателей в возрасте 34-35 лет.

Множественный регрессионный анализ был предпринят для поиска в подростковом возрасте других предикторов параметров ЛС

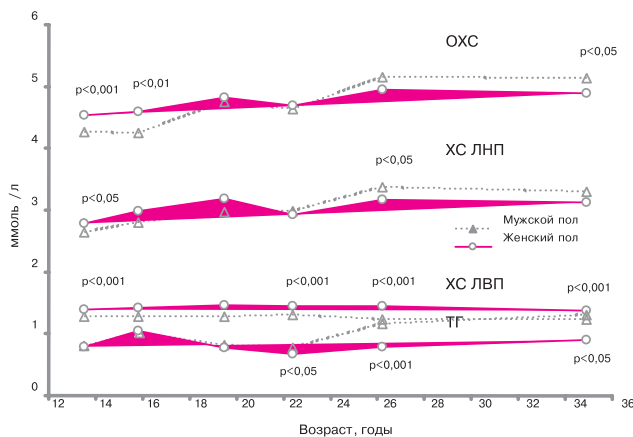


Рис. 5 22-летняя динамика показателей ЛС крови у лиц мужского и женского пола.

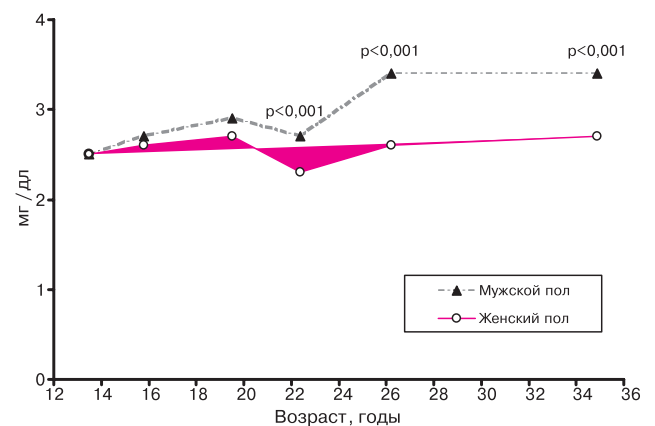


Рис. 6 22-летняя динамика ИА у лиц мужского и женского пола.

Таблица 3

Прогностическая значимость исходных уровней ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП

Зависимая переменная в возрасте:	Независимая переменная в возрасте 13-14 лет							
	ХС, ммоль/л		ХС ЛВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛНП, ммоль/л	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
15-16 лет	0,55 (0,57)*	0,48 (0,62)*	-	-	0,41 (0,31)*	0,27 (0,19)	-	-
19-20 лет	0,54 (0,46) ⁺	0,27 (0,31) ⁺	0,58 (0,57)*	0,72 (0,68)*	0,06 (0,07)	0,19 (0,21)•	0,43 (0,33)	0,48 (0,50)•
22-23 года	0,49 (0,34)*	0,47 (0,51)*	0,31 (0,33) ⁺	0,29 (0,35) ⁺	0,11 (0,10)	0,32 (0,43)*	0,46 (0,35)*	0,23 (0,21)
26-27 лет	0,60 (0,44)*	0,26 (0,29)•	0,28 (0,29)•	0,11 (0,29)•	0,17 (0,13)	0,27 (0,21)	0,44 (0,34) ⁺	0,27 (0,27)•
34-35 лет	0,25 (0,21)	0,17 (0,19)	0,21 (0,19)	0,34 (0,41)*	0,63 (0,43)*	0,44 (0,43)*	0,40 (0,31)•	0,09 (0,10)

Примечание: • - значения коэффициентов регрессии (стандартизованные коэффициенты регрессии); • - p<0,05; * - p<0,01; ⁺ - <0,001.

крови во взрослом состоянии. В прогностическую модель в качестве независимых переменных с помощью пошаговой процедуры были введены исходные показатели ЛС: МТ, ДТ, ИК, КСТ, КСЛ, показатель ПС (суммарная оценка) и изменения (приросты) показателей физического развития в возрасте от 13-14 до 34-35 лет. В таблице 4 представлены только значимые предикторы взрослых уровней ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП. Результаты регрессионного анализа показывают, что исходные значения ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП, показатели физического и ПС у мальчиков и девочек пубертатного возраста объясняли от 12,2% до 35,8% дисперсии показателей ЛС крови в возрасте 34-35 лет.

ОР развития атерогенных ДЛП во взрослом состоянии оценивали с помощью логистической регрессии в группах подростков 13-14 лет с атерогенной направленностью показателей ЛС в сравнении с группой сверстников без указанных изменений. В группу лиц с атерогенной направленностью уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ включили тех подростков и взрослых, чьи значения указанных показателей находились в III терциле, в группу с пониженным ХС ЛВП – тех лиц, чьи уровни ХС ЛВП попали в I терциль. Оценки ОР, выраженные через ОШ, показывают

(таблица 5), что атерогенные ДЛП в зрелом взрослом возрасте чаще встречались у тех подростков, кто в возрасте 13-14 лет имел атерогенную направленность изменений в ЛС крови по сравнению с их сверстниками. Однако оценки ОР (ОШ) были статистически значимыми только для мальчиков и девочек-подростков с ГТГ и для мальчиков с низким уровнем ХС ЛВП. ГХС в возрасте 34-35 лет была связана с ИМТ у подростков в возрасте 13-14 лет. ОР развития ГХС в возрасте 34-35 лет у мальчиков с ИМТ в возрасте 13-14 лет был в 2,3 раза выше (ОШ: 2,3 и 95%ДИ: 1,1-4,9; p<0,037), чем у сверстников с нормальной МТ. У девочек с ИМТ ОР возникновения ГХС в зрелом взрослом возрасте не отличался от сверстниц с нормальной МТ (ОШ: 1,2 и 95%ДИ: 0,5-2,8; p=0,625). Другие атерогенные ДЛП у взрослых в возрасте 34-35 лет не были связаны с ИМТ в возрасте 13-14 лет.

Обсуждение

Этот фрагмент работы выполнен в рамках международного, кооперативного исследования по ювенильной АГ, которое было начато в 1977г. Это самое продолжительное отечественное исследование ФР сердечно-сосудистых заболеваний у подростков.

Таблица 4

Предикторы взрослых уровней ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП в подростковом возрасте

Независимые переменные в возрасте 13-14 лет	Зависимые переменные в возрасте 34-35 лет							
	ХС		ХС ЛВП		ТГ		ХС ЛНП	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Исходный уровень#	0,32 (0,38)• ⁺	-	0,30 (0,27)• ⁺	0,33 (0,39)х	0,64 (0,44)х	0,44 (0,44)х	0,44 (0,37)х	-
Половое развитие	0,12 (0,41)*	-	-	-	-	-	0,13 (0,43)х	-
МТ	0,07 (0,80)х	-	-	-	-	-	-	-
ДТ	-0,09 (-0,90)х	-	-	-	-	-	-0,05 (-0,45)х	-
КСЛ	-0,06 (-0,57)*	-	-	-	-	-	-	-
КСТ	-	-	-0,01 (-0,34)•	-	-	-	-	-
ΔМТ [^]	-	-	-	-0,01 (-0,24) ⁺	-	0,01 (0,28)*	-	-
ΔКСЛ [^]	-	-	-	-	0,02 (0,29) ⁺	-	-	-
ΔКСТ [^]	-	-	-	-	-	-	-	-
R ²	0,358	-	0,122	0,216	0,238	0,240	0,270	-

Примечание: • - значения коэффициентов регрессии (стандартизованные коэффициенты регрессии); R² - стандартизованный коэффициент детерминации; ⁺ - p<0,05; * - p<0,01; х - p<0,001; # - исходный уровень ХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП; [^] - ΔМТ, ΔКСЛ и ΔКСТ (прирост этих показателей за период от 13-14 до 34-35 лет).

Оценки риска (ОШ) развития атерогенных ДЛП в возрасте 34-35 лет у подростков с повышенным содержанием ОХС, ХС ЛНП, ТГ и пониженным ХС ЛВП

Отношение шансов	Мужской пол				Женский пол			
	ОШ	95 % ДИ		р	ОШ	95 % ДИ		р
		нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница	
Группа подростков с повышенным ОХС	1,5	0,5	4,9	н/д	1,3	0,5	3,4	н/д
Группа подростков с пониженным ХС ЛВП	3,1	1,0	9,6	0,05	2,6	0,9	7,5	н/д
Группа подростков с повышенными ТГ	10,7	3,8	30,4	<0,001	9,8	3,3	29,3	<0,001
Группа подростков с повышенным ХС ЛНП	2,3	0,7	7,3	н/д	1,6	0,6	4,1	н/д

В другом исследовании [10], также как и в настоящем, было установлено, что, несмотря на значимые ассоциации, показатели роста, ПС и ожирения объясняли небольшую долю вариации ОХС сыворотки крови и его фракций у подростков. Возможно, что различия в уровнях ОХС между мальчиками и девочками в возрасте от 13-14 до 15-16 лет в значительной степени обусловлены его межиндивидуальной вариабельностью. Снижение ОХС между 9 и 16 годами жизни, более значительное у мальчиков, наблюдалось во многих ранее проведенных одномоментных и проспективных исследованиях [11-13]. Эти изменения в динамике ОХС связывают с биологическим созреванием [13-15] и снижением ХС ЛВП [16]. Снижение ХС ЛВП у мальчиков в пубертатном периоде ассоциируется с повышением содержания тестостерона. Однако связь между соотношением половых гормонов у подростков и изменениями ХС ЛНП и ТГ в крови во время ПС отсутствовала [17].

Умеренный трекинг ОХС наблюдали лишь в возрасте от 13-14 до 26-27 лет. Аналогичные результаты были получены в Amsterdam Growth and Health Study [18] – 14-летнее проспективное наблюдение за 181 подростком 13-летнего возраста, и Cardiovascular Risk in Young Finns Study – 12-летнее проспективное наблюдение за 883 лицами в возрасте от 3 до 18 лет [20]. Однако значения трекинговых коэффициентов в указанных исследованиях были значительно выше (0,71 vs 0,44 соответственно), возможно по причине различий в методах их вычисления. Тот факт, что в настоящем наблюдении ОХС у мальчиков и девочек-подростков в возрасте 13-14 не был связан с его уровнем в возрасте 34-35 лет, свидетельствует об отсутствии его трекинга в этом возрастном интервале.

Установлено, что у мальчиков-подростков на фоне устойчивой пубертатной гипоальфахо-

лестеринемии (низкое содержание ХС ЛВП) усиливалась атерогенность ЛС крови в молодом взрослом возрасте за счет повышения ОХС и ТГ, которая в свою очередь была сопряжена, как отмечалось ранее, с увеличением и централизацией ожирения [21]. Является ли эта ассоциация причинной, предстоит выяснить, но она важна с профилактической точки зрения.

Устойчивость (воспроизводимость) повышенных уровней ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП, т.е. процент лиц, сохранивших свои исходные значения (в возрасте 13-14 лет) липидных показателей в том же процентильном ранге по прошествии 22 лет, была сопоставима с данными других исследований различной продолжительности [21] и значительно ниже, чем в 27-летнем проспективном исследовании – Busselton study [22]. Однако, устойчивость повышенных значений ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП в настоящей работе не отличалась от устойчивости нормальных значений этих показателей.

Уровень ОХС у мальчиков и девочек в периоде ПС сам по себе не имел статистически достоверного прогностического значения в отношении содержания ОХС в зрелом взрослом возрасте. Возможно, это связано с естественной вариабельностью ОХС у подростков. В других исследованиях отмечалось, что ОХС имеет более высокую прогностическую ценность в постпубертатном периоде [24].

Настоящее 22-летнее проспективное наблюдение за подростками, начиная с 13-14 лет, показало, что мальчики с ИМТ в периоде ПС даже без атерогенных изменений ЛС крови являются более угрожаемыми, чем девочки, по развитию атерогенных ДЛП в зрелом взрослом возрасте.

Выводы

Значительная доля необъясненных различий между подростками мужского и женского пола в показателях ЛС крови требует дальнейшего изучения.

Увеличение атерогенности ЛС крови и частоты ДЛП у мужчин в молодом взрослом возрасте сопряжено с увеличением МТ и ее жировой компоненты.

Умеренно повышенные уровни ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП у мальчиков и девочек пубертатного возраста не отличаются более высокой устойчивостью от нормальных значений и слабо ассоциируются с повышенным риском атерогенных ДЛП в зрелом взрослом возрасте.

ОХС у подростков в периоде ПС имеет прогностическое значение в отношении его

уровня в возрасте 34-35 лет только в сочетании с показателями их физического развития.

ИМТ у мальчиков пубертатного возраста является независимым предиктором будущей ГХС в зрелом взрослом возрасте.

Выявленные особенности возрастной динамики показателей ЛС крови служат основанием для начала профилактического вмешательства в детском возрасте – в препубертатном или раннем пубертатном периодах, и не только в группах риска, но и на популяционном уровне.

Литература

1. Клиорин А.И. Атеросклероз в детском возрасте. Ленинград «Медицина» 1981; 192 с.
2. Vikhert AM, Alexandrov AA, Maslennikova GYa, et al. Atherosclerosis precursors in children and adolescents: opportunities for their correction. Preventive Cardiology. Proceedings of the International Conference on Preventive Cardiology Moscow, June 23-26, 1985. Vol. 1. Eds. R.G. Oganov and N.V. Perova. Soviet Medical Reviews. Supplement series Cardiology 1985; 179-92.
3. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr 2000; 72(Suppl): 1307S-15.
4. Hardy R, Langenberg C. Commentary: The association between height growth and cholesterol levels during puberty: implications for adult health. Int J Epidemiol 2003; 32: 1110-1.
5. International Collaborative study on juvenile Hypertension. Torok E., Csukas M. Gyarfás I., eds. Budapest: Hungarian Institute of Cardiology 1987; 287 p.
6. Александров А.А., Шамарин В.М., Петросян К.Ю. и др. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди детей и подростков (8-летнее проспективное наблюдение). Cor Vasa, Ed. ross 1987; 29: 412-9.
7. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-3.
8. Ставицкая А.Б., Арон Д.И. Методика исследования физического развития детей и подростков. Москва «Медгиз» 1959; 75 с.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. Pediatrics 1998; 101(1 Pt 1): 141-7.
10. Gillum RF. Correlates and Predictors of Serum Total Cholesterol in Adolescents Aged 12-17 Years: the National Health Examination Survey. Pub Health Rep 1989; 104: 256-65.
11. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998; 338: 1650-6.
12. Cresanta JL, Srinivasan SR, Foster TA, et al. Serum lipoprotein levels in children: epidemiologic and clinical implications. J Chronic Dis 1982; 35: 41-51.
13. van Stiphout W-A HJ, Hofman A, De Bruijn AM, Valkenburg H. Distributions and determinants of total and high-density lipoprotein cholesterol in Dutch children and young adults. Prev Med 1985; 14: 169-80.
14. Heiss G, Tamir I, Davis CE, et al. Lipoproteincholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. Circulation 1980; 61: 302-15.
15. Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. Am J Epidemiol 1981; 113: 157-70.
16. Stein EV, Glueck CJ, Morrison JA. Coronary risk factors in the young. Ann Rev Med 1981; 32: 601-13.
17. Wickman S, Saukkonen T, Dunkel L. The role of sex steroids in the regulation of insulin sensitivity and serum lipid concentrations during male puberty: a prospective study with a P450-aromatase inhibitor. Eur J Endocrinol 2002; 146: 339-46.
18. Twisk JW, Kemper HC, van Mechelen W, Post GB. Tracking of risk factors for coronary heart disease over a 14-year period: a comparison between lifestyle and biologic risk factors with data from the Amsterdam Growth and Health Study. Am J Epidemiol 1997; 145: 888-98.
19. Porkka KV, Raitakari OT, Leino A, et al. Trends in serum lipid levels during 1980-1992 in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Am J Epidemiol 1997; 146: 64-77.
20. Розанов В.Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение). Росс вест перинатол педиат 2006; 5: 27-41.
21. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol 1991; 133: 884-99.
22. Adams C, Burke V, Beilin LJ. Cholesterol tracking from childhood to adult mid-life in children from the Busselton study. Acta Paediatr 2005; 94: 275-80.
23. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. Pediatrics 1988; 82: 309-18.

Поступила 15/11-2007
Принята к печати 18/12-2006