Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и других маркеров функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией

Л.Ф. Галимова^{1,2}, Д.И. Садыкова², И.В. Леонтьева³, Е.С. Слестникова^{1,2}, Н.Ш. Курмаева²

¹ГАОУ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава республики Татарстан, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

The study of flow-mediated vasodilation of the brachial artery and other markers of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia

L.F. Galimova^{1,2}, D.I. Sadykova², I.V. Leontyeva³, E.S. Slastnikova^{1,2}, N.Sh. Kurmaeva²

¹Republican Children's Hospital, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования. Изучить состояние функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией путем оценки потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и уровня оксида азота и эндотелина-1 в сыворотке крови.

Характеристика детей и методы исследования. В исследовании участвовали 62 ребенка, из них 30 детей (средний возраст 10,3±2,8 года) с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», не принимавшие липидснижающую терапию (основная группа); 32 здоровых ребенка (средний возраст 10,3±2,8 года) составили контрольную группу. Эндотелин-1 и оксид азота в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, потокзависимую вазодилатацию плечевой артерии – на аппарате Philips Affinity 70 (Release 3,0.3, Philips Healthcare, США).

Результаты. Анализ уровня эндотелина-1 не выявил статистически значимых различий по этому показателю между здоровыми детьми и пациентами с семейной гиперхолестеринемией (0,213 [0,012; 0,368] и 0,227 [0,15; 0,315] пмоль/л соответственно; $p=0,062$). Уровень оксида азота у здоровых детей составил 33,6 [20–51] мкмоль/л, в то время как при семейной гиперхолестеринемии он был статистически значимо выше – 103,7 [48–152] мкмоль/л ($p=0,001$). Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии у здоровых детей составила 9,82 [7,8; 11,2] %, при семейной гиперхолестеринемии этот показатель имел тенденцию к снижению – 9,46 [6,5; 10,8] % ($p=0,742$).

Заключение. Исследование функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 7–11 лет выявило увеличение концентрации оксида азота по сравнению с таковым у здоровых сверстников, вероятно, компенсаторного характера. Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии и уровень эндотелина-1 достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Ввиду возможного кумулятивного действия липопротеинов низкой плотности необходимо мониторинг функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией в динамике.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, дисфункция эндотелия, потокзависимая вазодилатация, оксид азота, эндотелин-1.

Для цитирования: Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С., Курмаева Н.Ш. Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и других маркеров функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 169–175. DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–5–169–175

Objective. To study the state of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia by evaluating the flow-dependent vasodilation of the brachial artery and serum nitric oxide and endothelin-1 levels.

Children characteristics and research methods. The study included total 62 children: 30 children (mean age 10,3 years ± 2,8) with a heterozygous form of familial hypercholesterolemia, not taking lipid-lowering therapy (main group), and 32 healthy children (mean age 10,3 years ± 2,8) in the control group. The content of endothelin-1 and nitric oxide in blood serum were determined by enzyme immunoassay. Flow-dependent vasodilation of brachial artery was measured using Philips Affinity 70 (Release 3,0.3, Philips Healthcare, USA).

Results. The analysis of endothelin-1 level did not reveal statistically significant differences between healthy children and patients with familial hypercholesterolemia (0,213 [0,012; 0,368] and 0,227 [0,15; 0,315] pmol/l accordingly; $p=0,062$). The level of nitrogen oxide in healthy children was 33,6 [20–51] μmol/l, while patients with familial hypercholesterolemia had statistically significantly higher level of nitrogen oxide – 103,7 [48–152] μmol/l, $p=0,001$. Flow-dependent brachial artery vasodilation in healthy children was 9,82 [7,8; 11,2]% and in patients with familial hypercholesterolemia this indicator was decreased – 9,46 [6,5; 10,8]% ($p=0,742$).

Conclusion. A study of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia aged 7–11 years revealed an increase in the concentration of nitrogen oxide relative to healthy patients, probably of a compensatory nature. The flow-dependent vasodilation of the brachial artery and the level of endothelin-1 did not significantly differ from the control group. Due to possible cumulative effect of low-density proteins, it is necessary to monitor endothelial function in children with familial hypercholesterolemia in dynamics.

Key words: children, familial hypercholesterolemia, endothelial dysfunction, flow-dependent vasodilation, nitrogen oxide, endothelin-1.

For citation: Galimova L.F., Sadykova D.I., Leontyeva I.V., Slastnikova E.S., Kurmaeva N.Sh. The study of flow-mediated vasodilation of the brachial artery and other markers of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(5): 169–175 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–5–169–175

В последние годы все большее внимание привлекают вопросы ранней диагностики дислипидемий и их осложнений среди педиатрической популяции. Это обусловлено высокой распространенностью наследственных гиперлипидемий, в частности семейной гиперхолестеринемии, и многократными рисками развития раннего атеросклероза, связанными с ними.

Семейная гиперхолестеринемия — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови [1]. Распространенность семейной гиперхолестеринемии в общей популяции составляет примерно 1 на 200 человек [2]. Отсутствие своевременной диагностики и терапии заболевания ассоциируется с развитием раннего атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и смертности уже в третьей—четвертой декаде жизни [3]. К сожалению, отмечается низкий уровень диагностики и приверженности пациентов к лечению [4, 5].

Известно, что такие факторы риска, как ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, приводят к возникновению и прогрессированию атеросклеротического процесса, в частности к нарушению структуры и функции сосудов, которые можно обнаружить уже в раннем возрасте [6–8]. Первым шагом в атеросклеротическом процессе является нарушение функции эндотелия [9].

Сосудистый эндотелий представляет собой однослойный плоскоклеточный слой толщиной от 0,2 до 4,0 мкм. Эндотелиальные клетки, выстилающие всю сосудистую сеть, образуют проницаемую биологическую поверхность между элементами циркулирующей крови и различными органами и рассматриваются в качестве барьера между кровью

и тканями. В настоящее время эндотелий признан ключевым регулятором сосудистого гомеостаза [10]. Он играет важную роль в регуляции тонуса сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток, воспалении, гемостазе, агрегации тромбоцитов и тромбообразовании [11].

Одна из основных функций эндотелия сосудов — регуляция релаксации гладкомышечных клеток в результате синтеза и высвобождения специфических регуляторных субстанций — оксида азота и эндотелина-1. Известно, что от соотношения этих вазоактивных веществ в плазме крови зависит степень вазодилатации или вазоконстрикции [12, 13]. Показано, что увеличение скорости и силы, оказываемое кровотоком на эндотелиальные клетки [14], повышает продукцию оксида азота путем фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота. После синтеза оксид азота диффундирует через эндотелий в прилегающую гладкую мышцу сосуда, где он связывает и активирует гуанилилциклазу, что приводит к превращению гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Затем цГМФ ингибирует приток кальция в клетки гладких мышц и уменьшает кальций-кальмодулиновую стимуляцию гладкомышечных клеток, которая снижает их фосфорилирование. В результате это приводит к уменьшению спазма гладких мышц, дилатации, увеличению просвета сосуда и притоку крови в зависимости от конкретных потребностей тканей. Оксид азота — наиболее мощный из эндогенных вазодилаторов, стимулирующий продолжительную релаксацию сосудов и участвующим в регуляции тонуса кровеносных и лимфатических сосудов. Именно от его концентрации зависят артериальное давление, интенсивность кровообращения в тканях и органах [15].

Другое важное биологически активное вещество, вырабатываемое эндотелием — эндотелин-1. К его главному эффекту относят влияние на гладкие мышцы сосудов, в частности вазоконстрикцию, активацию митогенеза, пролиферацию клеток и фиброз интимы с повышением жесткости сосудов [16]. С учетом его выраженного вазоконстрикторного действия эндотелин-1 рассматривается в качестве одной из важнейших причин артериальной гипертензии [17] и острой ишемии миокарда [18, 19].

Вопросы дисфункции эндотелия хорошо изучены при ожирении, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца [15, 20–22]. Однако при семейной гиперхолестеринемии, особенно среди педиатрической популяции, эта область недостаточно освещена. В настоящее время известны несколько методов определения функционального состояния эндотелия. Они основаны на непосредственном определении уровня биологически активных веществ в сыворотке крови, а также на проведении функциональных проб для оценки потокзависимой вазодилатации [23, 24].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., врач Детской республиканской клинической больницы, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5576-5279

e-mail: lilul1@inbox.ru

Сластникова Евгения Сергеевна — врач Детской республиканской клинической больницы, аспирант кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1732-7443

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548

Курмаева Найра Шафкатовна — асс. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5505-4984.

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Цель исследования: изучить состояние функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией путем оценки потокзависимой вазодилатации плечевой артерии, уровня оксида азота и эндотелина-1 в сыворотке крови.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе Детского центра липидологии при Детской республиканской клинической больнице. В исследовании участвовали 62 ребенка, из них 30 детей (возраст $10,3 \pm 2,8$ года) с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», не принимавшие липидснижающую терапию (основная группа); 32 здоровых ребенка (возраст $9,8 \pm 3,5$ года) составили контрольную группу (табл. 1). Клиническое обследование включало сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза, осмотр и обследование с применением физикальных методов, оценку индекса массы тела. Диагноз семейной гиперхолестеринемии выставляли в соответствии с британскими критериями Simon Broome [25]. Критерии исключения: вторичная дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение. У всех пациентов и их законных представителей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измеряли с использованием коммерческих наборов (Beckman Coulter, США) на автоматическом биохимическом анализаторе (Au5800 Beckman Coulter, США). Уровень эндотелина-1 и оксида азота определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) на иммуноферментных анализаторах Sunrise Tecan (Австрия) и Multiscan EX Thermo Electron (Китай).

Измерение потокзависимой вазодилатации плечевой артерии проводили на аппарате Philips Affinity 70 (Release 3.0.3, Philips Healthcare, США) с применением линейного датчика L12–5 [26, 27]. Был выбран наиболее подходящий для получения изображений на исходном уровне и для последующей визуализации сегмент плечевой артерии в продольной проекции, расположенный непосредственно проксимальнее локтевой ямки. Манжету сфигмоманометра для измерения артериального давления располагали на предплечье на 1–2 см дистальнее локтя. Вначале получали изображения сегмента плечевой артерии до окклюзии (не менее 5 измерений). Затем манжету раздували до достижения давления, превышающего систолическое на ≥ 30 –50 мм рт.ст., чтобы перекрыть артериальный приток. Окклюзию с помощью манжеты поддерживали в течение 5 мин. После этого проводили декомпрессию. Начиная

с 21-й секунды до ослабления манжеты и заканчивая 2 минутами после ослабления манжеты регистрировали статические изображения выбранного сегмента плечевой артерии каждые 10 с. Все измерения проводили в диастолу при синхронизации с электрокардиограммой. Полученные ультразвуковые изображения и видеоролики сохраняли в формате DICOM для последующей обработки. Диаметр артерии измеряли по границе между средним и адвентициальным слоями передней и задней стенок. Для каждого пациента рассчитывали потокзависимую дилатацию как отношение изменения максимального диаметра плечевой артерии после снятия окклюзии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представляли в процентном отношении от исходного диаметра, принятого за 100%. В настоящем исследовании не оценивали эндотелийнезависимую нитроглицеринопосредованную вазодилатацию из-за этических вопросов, связанных с введением нитратсодержащих препаратов детям.

Статистический анализ выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation, США). Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрических методов в связи с установленным отсутствием нормального распределения количественных показателей (проверку на нормальность распределения осуществляли

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика детей основной и контрольной групп

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of children of the main and control groups

Показатель	Основная группа, $n=30$	Контрольная группа, $n=32$
Возраст, годы	$10,3 \pm 2,8$	$9,8 \pm 3,5$
Пол, м/ж	17/13	18/14
Курение, абс. (%)	0	0
Ожирение, абс. (%)	0	0
Артериальная гипертензия, абс. (%)	0	0
Кожные ксантомы, абс. (%)	0	0
Корнеальная дуга, абс. (%)	0	0
Утолщение ахиллова сухожилия, абс. (%)	0	0
ОХС, ммоль/л	$7,8 \pm 2,0$	$3,4 \pm 1,1$
ЛПНП, ммоль/л	$6,15 \pm 1,1$	$1,5 \pm 0,7$
ЛПВП, ммоль/л	$1,05 \pm 0,2$	$0,85 \pm 0,1$
ТГ, ммоль/л	$1,1 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,4$

Примечание. ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды.

с помощью критерия Шапиро–Уилка). Количественные данные описывали при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение количественных показателей между двумя группами осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия показателей и выявленные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ уровня эндотелина-1 в сыворотке крови не выявил статистически значимых различий между здоровыми детьми и пациентами с семейной гиперхолестеринемией (0,213 [0,012; 0,368] и 0,227 [0,15; 0,315] пмоль/л соответственно; $p=0,062$) (см. рисунок, а). При этом можно отметить тенденцию к увеличению уровня эндотелина-1 в группе с семейной гиперхолестеринемией.

Особый интерес привлекли результаты измерений уровня оксида азота в сыворотке крови. У здоровых детей он составил 33,6 [20; 51] мкмоль/л, в то время как при семейной гиперхолестеринемии был статистически значимо выше и составил 103,7 [48; 152] мкмоль/л ($p=0,001$) (см. рисунок, б).

Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии у здоровых детей достигала 9,82 [7,8; 11,2] %. При семейной гиперхолестеринемии этот показатель имел тенденцию к снижению – 9,46 [6,5; 10,8] % ($p=0,742$; табл. 2). Индивидуальный анализ показал, что потокзависимая вазодилатация <9% имела у 26,6% детей с семейной гиперхолестеринемией и только у 18,7% здоровых детей.

Обсуждение

В представленном исследовании изучалось состояние функции эндотелия путем измерения уровня эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке, а также проводилась оценка потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у детей с семейной гиперхолестеринемией и их здоровых сверстников. Оксид азота служит локальным тканевым регулятором, поддерживающим вазодилатацию [15, 28]. В ранее проведенных исследованиях показано уменьшение его концентрации у подростков при стабильной артериальной гипертензии [20, 29, 30],

ожирении [31, 32], сахарном диабете [31], заболеваниях почек [32], что указывает на истощение вазодилатирующей функции эндотелия.

В то же время работы по оценке содержания оксида азота у детей с семейной гиперхолестеринемией в литературе не представлены. Полученные нами результаты, свидетельствующие о статистически значимом увеличении концентрации оксида азота при семейной гиперхолестеринемии по сравнению с таковой у здоровых сверстников, напротив, демонстрируют отсутствие угнетения его синтеза. В то же время вызывает дополнительные вопросы такая существенная разница уровня оксида азота относительно группы контроля. По-видимому, на ранних стадиях развития семейная гиперхолестеринемия сопровождается компенсаторным повышением концентрации оксида азота.

Как показал анализ источников литературы, для оценки функции эндотелия большинство ученых используют потокзависимую вазодилатацию. По данным литературы, оценка этого показателя проведена и у детей с семейной гиперхолестеринемией. Однако результаты были противоречивыми. В ряде исследований выявлено, что потокзависимая вазодилатация достоверно ниже у детей с заболеванием на уровне поверхностной бедренной [33, 34] и плечевой артерий [35–39]. Кроме того, S. De Jongh и соавт. (2002) [39] подчеркнули, что дилатация плечевой артерии также зависит от семейного анамнеза и у детей с семейной гиперхолестеринемией, родители которых перенесли инфаркт миокарда и/или коронарную ангиопластику, достоверно ниже, чем у детей аналогичного возраста, страдающих семейной гиперхолестеринемией и не имеющих подобного семейного анамнеза [39]. В других исследованиях, напротив, сообщается об отсутствии достоверных различий по параметрам потокзависимой вазодилатации у детей с семейной гиперхолестеринемией и контрольной группы [40, 41].

В настоящей работе мы не выявили статистически значимых различий по потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у детей с семейной гиперхолестеринемией и здоровых. Однако, проводя анализ исследований, посвященных изучению

Таблица 2. Уровни эндотелина-1, оксида азота в сыворотке крови и потокзависимая вазодилатация (ПЗВД) плечевой артерии у здоровых детей и детей с семейной гиперхолестеринемией

Table 2. Indicators of endothelin-1, nitric oxide in serum and flow-dependent brachial artery vasodilation in healthy children and children with familial hypercholesterolemia

Показатель	Семейная гиперхолестеринемия	Здоровые дети	<i>p</i>
Эндотелин-1, пмоль/л	0,227 [0,15; 0,315] <i>n</i> =30	0,213 [0,012; 0,368] <i>n</i> =32	0,062
Оксид азота, мкмоль/л	103,7 [48; 152] <i>n</i> =30	33,6 [20; 51] <i>n</i> =32	0,001
ПЗВД, %	9,46 [6,5; 10,8] <i>n</i> =15	9,82 [7,8; 11,2] <i>n</i> =16	0,742

Рисунок. Уровень эндотелина (а) и оксида азота (б) в сыворотке крови у здоровых детей ($n=32$) и детей с семейной гиперхолестеринемией ($n=30$).

*** $p=0,001$.**

Figure. Serum endothelin level (a) and nitric oxide level (б) in healthy children ($n=32$) and children with familial hypercholesterolemia ($n=30$).

*** $p=0.001$.**

функции эндотелия у взрослых пациентов с этим заболеванием, необходимо отметить, что представленные результаты в большинстве случаев свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия, выражающейся в уменьшении уровня оксида азота, увеличении концентрации эндотелина, снижении потокзависимой вазодилатации [11, 21]. По мнению авторов, это связано с «токсичным» влиянием высоких концентраций общего холестерина, ХС ЛПНП, липопротеина(а) на стенки артерий. В частности, подчеркивается, что эндотелий весьма чувствителен к повреждениям при воздействии различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке, таких как реактивные свободные радикалы, окисленные ЛПНП, следствием чего могут быть повышенная агрегация и адгезия циркулирующих клеток крови, развитие тромбоза, оседание липидных конгломератов [42]. Все эти факторы приводят к дисфункции эндотелия как эндокрин-

ного органа и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [43].

Переходя к результатам нашего исследования, мы хотим обратить внимание на возраст участников: основная когорта была представлена детьми в возрасте 7–11 лет. Имеющиеся в нашем распоряжении факты свидетельствуют об отсутствии нарушений функции эндотелия у детей этого возраста с семейной гиперхолестеринемией. Однако наличия такого фактора риска, как гиперхолестеринемия, в течение длительного времени не исключает появление структурно-функциональных изменений в стенках артерий в будущем и требует постоянного мониторинга. Это особенно важно в связи с результатами крупных рандомизированных исследований, согласно которым влияние ЛПНП на развитие атеросклеротических заболеваний сосудов определяется не только их абсолютным уровнем, но и кумулятивным воздействием на органы-мишени [44–46].

Заключение

Таким образом, исследование функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 7–11 лет выявило увеличение концентрации оксида азота по сравнению с таковым у здоровых сверстников, вероятно, компенсаторного

характера. Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии и уровень эндотелина-1 достоверно не отличались от таковых в группе контроля. Учитывая возможное кумулятивное действие ЛПНП, необходимо мониторинг функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией в динамике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия. 2018 г. Электронный источник: https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sgsh_mz_rf_18.01.pdf. [Clinical guidelines. Familial hypercholesterolemia. 2018 Electronic source. (in Russ.)]
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Bays H.E., Jones P.H., Orringer W., Brown V., Jacobson T.A. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology. *J Clin Lipidol* 2016; 10(1): S1–S43. DOI:10.1016/j.jacl.2015.08.002
4. Vallejo-Vaz A.J., Kondapally Seshasai S.R., Cole D., Hovingh G.K., Kastelein J.J., Mata P. et al. Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms. *Atherosclerosis* 2015; 243: 257–59. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021
5. Pećin I., Hartgers M.L., Hovingh G.K., Dent R., Reinert Z. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: the role of PCSK9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1383–1401. DOI: 10.1177/2047487317717346
6. Urbina E.M. Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1061–1070. DOI: 10.1007/s00467-015-3188-1
7. Litwin M., Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 707–719. DOI: 10.1007/s00467-008-0962-3
8. Narverud I., Retterstøl K., Iversen P.O., Halvorsen B., Ueland T., Ulven S.M. et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: A literature review. *Atherosclerosis* 2014; 235(2): 299–309. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917
9. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med Overseas Ed* 1999; 340: 115–126.
10. Favero G., Paganelli C., Buffoli B., Rodella L.F., Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 801896. DOI: 10.1155/2014/801896
11. Vita J.A. Endothelial Function. *Circulation* 2011; 124(25): e906–e912. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078824
12. Сергеева Е.В., Садыкова Д.И. Эндотелин-1 как маркер эндотелиальной дисфункции при различных формах эссенциальной артериальной гипертензией у подростков. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(4): 176–177. [Sergeeva E.V., Sadykova D.I. Endothelin-1 as a marker of endothelial dysfunction in various forms of essential arterial hypertension in adolescents. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(4): 176–177. (in Russ.)]
13. Ахметзянов В.Ф., Латфуллин И.А., Нигматуллина Р.Р. Современные представления о роли серотонинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности в норме и патологии. *Казанский медицинский журнал* 2006; 2: 119–121. [Akhmetzyanov V.F., Latfullin I.A., Nigmatullina R.R. Current views on the role of the serotonergic system in the regulation of cardiovascular activity in normal and pathological conditions. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* (Kazan medical journal) 2006; 2: 119–121 (in Russ.)]
14. Davies P.F., Spaan J.A., Krams R. Shear stress biology of the endothelium. *Ann of Biomed Engin* 2005; 33(12): 1714–1718. DOI: 10.1007/s10439-005-8774-0
15. Khaddaj Mallat R., Mathew John C., Kendrick D.J., Braun A.P. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017; 54(7–8): 458–470. DOI: 10.1080/10408363.2017.1394267
16. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016; 10: 210–214. [Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endothelin normal and pathological. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* (Int J Appl Basic Res) 2016; 10: 210–214. (in Russ.)]
17. Iglarz M., Schiffrin E.L. Role of endothelin-1 in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5(2): 144–148. DOI: 10.1007/s11906-003-0071-4
18. Chan E.A., Buckley B., Farraj A.K., Thompson L.C. The heart as an extravascular target of endothelin-1 in particulate matter-induced cardiac dysfunction. *Pharmacol Ther* 2016; 165: 63–78. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.05.006
19. Cesari M., Pavan E., Sacchetto A., Rossi G.P. Endothelin-1: a scientist's curiosity, or a real player in ischemic heart disease? *Am Heart J* 1996; 132(6): 1236–1243. DOI: 10.1016/s0002-8703(96)90468-8
20. Marin E., Sessa W.C. Role of endothelial-derived nitric oxide in hypertension and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16(2): 105–110. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328017f893
21. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Lavio-la L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol* 2018; 100: 1–19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005
22. Barath A., Türi S., Németh I., Bereczki C., Gellén B., Haszon I. et al. Different pathomechanisms of essential and obesity-associated hypertension in adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(10): 1419–1425. DOI: 10.1007/s00467-006-0215-2
23. Neunteufl T., Heher S., Katzenschlager R., Wolf G., Kostner K., Maurer G. et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86(2): 207–210. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)00857-2
24. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T., Nishimura R.A., Holmes Jr.D.R., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction

- tion. *Circulation* 2000; 101: 948–954. DOI: 10.1161/01.cir.101.9.948
25. Neil H.A., Hammond T., Huxley R., Matthews D.R., Humphries S.E. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ* 2000; 321(7254): 148. DOI: 10.1136/bmj.321.7254.148
26. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 257–265. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6
27. Nishiyama H., Richardson R.S. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilatation: A Tutorial. *Hypertension* 2010; 55(5): 1075–1085. DOI: 0.1161/HYPERTENSIONA-HA.110.150821
28. Tousoulis D., Kampoli A.-M., Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C., Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10(1): 4–18. DOI: 10.2174/157016112798829760
29. Aflyatunova G.N., Nigmatullina R.R., Sadykova D.I., Chibireva M.D., Fugetto F., Serra R. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents. *Vasc Health Risk Manag* 2018; 14: 213–223. DOI: 10.2147/VHRM.S170317
30. Klinger J.R., Abman S.H., Gladwin M.T. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 639–646. DOI: 10.1164/rccm.201304-0686PP
31. Lo H.C., Lin S.C., Wang Y.M. The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2004; 37(8): 666–672. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.02.002
32. Hsu C.N., Lu P.C., Lo M.H., Lin I.C., Tain Y.L. The Association between Nitric Oxide Pathway, Blood Pressure Abnormalities, and Cardiovascular Risk Profile in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(21): 5301. DOI: 10.3390/ijms20215301
33. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Georgakopoulos D., Hatcher G., Betteridge D.J., Deanfield J.E. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50–55.
34. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111e5.
35. Aggoun Y., Szezepanski I., Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res* 2005; 58: 173–178. DOI: 10.1203/01.PDR.0000170900.35571.CB
36. Aggoun Y., Bonnet D., Sidi D., Girardet J.P., Bucker E., Polak M. et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070–2075. DOI: 10.1161/01.atv.20.9.2070
37. Vlahos A.P., Naka K.K., Bechlioulis A., Theoharis P., Vakalis K., Moutzouri E. et al. Endothelial Dysfunction, But Not Structural Atherosclerosis, Is Evident Early in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* 2013; 35(1): 63–70. DOI: 10.1007/s00246-013-0742-0
38. Mietus-Snyder M., Malloy M.J. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: Improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatrics* 1998; 133(1): 35–40. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70174-x
39. De Jongh S., Lilien M.R., Bakker H.D., Hutten B.A., Kastelein J.J.P., Stroes E.S.G. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163(1): 193–197. DOI: 10.1016/s0021-9150(02)00003-5
40. Jehlicka P., Stozicky F., Mayer Jr. O., Varvarovska J., Racek J., Trefil L. et al. Asymmetric dimethylarginine and the effect of folate substitution in children with familial hypercholesterolemia and diabetes mellitus type 1. *Physiol Res* 2009; 58: 179–184.
41. Fabbri-Arrigoni F.I., Clarke L., Wang G., Charakida M., Ellins E., Halliday N. et al. Levels of circulating endothelial cells and colony-forming units are influenced by age and dyslipidemia. *Pediatr Res* 2012; 72(3): 299–304. DOI: 10.1038/pr.2012.76
42. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Турова А.Ю., Богданова Ю.А., Ансаямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные исследования 2011; 11(3): 611–617. [Kade A.H., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaja A.Yu., Bogdanova Yu.A., Ansayamova S.O., Merzlyakova S.N. Physiological functions of the vascular endothelium. Fundamental'nye issledovaniya (Basic research) 2011; 11(3): 611–617. (in Russ.)]
43. Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Осипова О.А., Петрова Г.Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы). Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация 2017; 19(268): 5–19. [Golivets T.P., Dubonosova D.G., Osipova O.A., Petrova G.D. Effects of endothelin-1 in the development and progression of the metabolic syndrome and other socially significant noncommunicable diseases (literature review). Nauchnye vedomosti BelGU (Scientific reports of BelSU) Series: Medicine. Pharmacy 2017; 19(268): 5–19. (in Russ.)]
44. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 1(24): 2313–2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
45. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
46. Lurink I.K., Wiegman A., Kusters D.M., Hof M.H., Groothoff J.W., de Groot E. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2019; 381(16): 1547–1556. DOI: 10.1056/nejmoal1816454

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.