

С.В. Кожокарь

## С-реактивный белок высокой чувствительности — маркер сердечно-сосудистого риска у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением

Институт Кардиологии Республики Молдова, г. Кишинев, Молдова

Сосудистое воспаление играет решающую роль в патогенезе атеросклероза и опосредует различные этапы развития атеросклеротической бляшки, которые предшествуют клиническим симптомам сердечно-сосудистых заболеваний. Биомаркеры воспаления представляют собой ценные «инструменты» для ранней диагностики этого процесса. В настоящее время С-реактивный белок (CRP-hs) высокой чувствительности, является наиболее изученным биомаркером сердечно-сосудистого риска у взрослого населения, тогда как его роль в педиатрической популяции менее изучена.

**Цель работы** — оценить CRP-hs высокой чувствительности как маркер сердечно-сосудистого риска у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением.

**Пациенты и методы.** Исследование проведено в 2010–2013 гг. в научной лаборатории детской кардиологии Института Кардиологии Республики Молдова и включало 240 детей (средний возраст — 14,2±2,47 года), 124 (51,7%) мальчика и 116 (48,3%) девочек, которые классифицированы согласно значениям массы тела и артериального давления. Исследованы параметры липидного обмена (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды), углеводного обмена (глюкоза натощак, сывороточный инсулин, индекс HOMA-IR), сывороточный лептин и адипонектин, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и CRP-hs высокой чувствительности. Метаболический синдром определен согласно критериям IDF (Международная Федерация Диабета, 2007).

**Результаты.** Наиболее значимые метаболические изменения представлены у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением, избыточным весом или ожирением и детьми контрольной группы — дети с нормальным артериальным давлением и весом.

Среднее значение сывороточного адипонектина было значительно ниже, а лептина — выше, в основном у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением, а также у детей с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой. Метаболический синдром диагностирован у 40 (16,7%) детей согласно критериям IDF 2007 г. CRP-hs показал положительную корреляцию с возрастом ( $r=+0,33$ ,  $p<0,001$ ), индексом массы тела ( $r=+0,69$ ,  $p<0,001$ ), охватом талии ( $r=+0,74$ ,  $p<0,001$ ), уровнями систолического ( $r=+0,63$ ,  $p<0,001$ ) и диастолического ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ) артериального давления, общим холестерином ( $r=+0,43$ ,  $p<0,001$ ), липопротеидами низкой плотности ( $r=+0,52$ ,  $p<0,001$ ), триглицеридами ( $r=+0,47$ ,  $p<0,001$ ), глюкозой натощак ( $r=+0,30$ ,  $p<0,001$ ), инсулином ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), индексом HOMA-IR ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), лептином ( $r=+0,72$ ,  $p<0,001$ ), TNF $\alpha$  ( $r=+0,80$ ,  $p<0,001$ ) и в отрицательной корреляции с липопротеидами высокой плотности ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ) и адипонектином ( $r=-0,75$ ,  $p<0,001$ ).

**Выводы.** CRP-hs является информативным маркером воспаления и может использоваться в качестве скринингового теста для прогнозирования сердечно-сосудистых изменений у детей, страдающих ожирением.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, артериальная гипертензия, метаболический синдром, хроническое воспаление, сердечно-сосудистый риск.

### Введение

Общественное здравоохранение в настоящее время придает особое значение проблеме ожирения. Воспаление является отличительным признаком, характеризующим ожирение, и может быть ключевым механизмом, связывающим ожирение и многие системные осложнения, ввиду того, что висцеральная жировая ткань синтезирует и выделяет воспалительные медиаторы. Современные исследования доказали возможность возникновения атеросклероза в очень молодом возрасте. Одним из маркеров, прогнозирующих развитие атеросклероза, является С-реактивный белок высокой чувствительности (CRP-hs). В основном CRP-hs синтезируется в печени, и его деятельность стимулируется цитокинами, в частности, интерлейкинами IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , которые являются связующим звеном между адипоцитами и CRP-hs.

Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска объясняют приблизительно 50% причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, таким образом, исследование дополнительных факторов риска, таких как CRP-hs, является важным и полезным.

**Цель работы** — оценить CRP-hs как маркер сердечно-сосудистого риска у детей с артериальной гипертензией (АГ), избыточной массой тела (ИМТ) или ожирением.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 240 детей в возрасте 10–18 лет (средний возраст — 14,2±2,47), из них 124 (51,7%) мальчика и 116 (48,3%) девочек, разделенных на группы в соответствии со значениями артериального давления (АД) и ИМТ: I группа — 97 детей с АГ, ИМТ или ожирением;

II группа — 103 ребенка с нормальным АД, ИМТ или ожирением; III группа — 40 детей с нормальным АД и весом.

Артериальная гипертензия определена на основании трех отдельных измерений и составляла  $\geq 95$ -го перцентиле кривой распределения АД для соответствующего возраста, пола и роста. Степень ожирения определена вычислением ИМТ (индекс Кетле), а полученные данные сравнены с перцентильной картой. Метаболический синдром (МС) диагностирован согласно рекомендациям IDF (Международной Федерации Диабета 2007). Согласно критериям IDF 2007 г., для определения МС все группы исследования разделены на подгруппы по возрасту следующим образом: I группа (97 детей с АГ, ИМТ и ожирением), возрастная категория 10–15 лет — 50 (51,55%) детей, возрастная категория 16–18 лет — 47 (48,45%) детей; II группа (103 ребенка с нормальным АД, ИМТ и ожирением), возрастная категория 10–15 лет — 58 (56,31%) детей, возрастная категория 16–18 лет — 45 (43,69%) детей; III группа (40 детей с нормальным АД и весом), возрастная категория 10–15 лет — 22 (55,0%) ребенка, возрастная категория 16–18 лет — 18 (45,0%) детей.

Глюкоза натощак и параметры липидного обмена (общий холестерин, липопротеиды низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицериды) определены оптически-колориметрическим методом. CRP-hs определен оптически-турбидиметрическим методом. Сывороточный лептин, адипонектин и TNF $\alpha$  выявлены методом ELISA, инсулин-гемилюминисцентным методом. Индекс HOMA-IR рассчитан по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)  $\times$  инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5.

Таблица 1

Характеристики липидного и углеводного обменов в исследованных группах

Показатель	Группа I (97 детей) с артериальным давлением, избыточным весом или ожирением			Группа II (103 ребенка) с нормальным артериальным давлением, избыточным весом или ожирением			Группа III (40 детей) с нормальным артериальным давлением, нормальным весом			P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Общий холестерин, (ммол/л)	97	5,04	0,73	103	4,73	0,73	40	4,48	0,35	<0,01	<0,001	<0,01
ЛПВП, (ммол/л)	97	1,30	0,30	103	1,46	0,30	40	1,82	0,15	<0,001	<0,001	<0,001
ЛПНП, (ммол/л)	97	2,72	0,69	103	2,36	0,79	40	1,75	0,33	<0,001	<0,001	<0,001
Триглицериды (ммол/л)	97	1,69	0,66	103	1,44	0,57	40	0,97	0,28	<0,01	<0,001	<0,001
Глюкоза натощак (ммол/л)	97	4,67	0,70	103	4,68	0,71	40	3,90	0,32	>0,05	<0,001	<0,001
Инсулин (μ ед/мл)	97	24,14	13,98	103	15,14	8,15	40	10,92	4,39	<0,001	<0,001	<0,001
НОМА-IR	97	5,06	3,18	103	3,18	1,91	40	1,90	0,80	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 2

Средние значения лептина и адипонектина в исследуемых группах

Показатель	Группа I (97 детей) с артериальным давлением, избыточным весом или ожирением			Группа II (103 ребенка) с нормальным артериальным давлением, избыточным весом или ожирением			Группа III (40 детей) с нормальным артериальным давлением, нормальным весом			P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Лептин (нг/мл)	97	15,49	7,03	103	11,16	5,32	40	8,10	1,60	<0,001	<0,001	<0,001
Адипонектин (нг/мл)	97	5,86	1,33	103	7,19	1,93	40	10,60	2,23	<0,001	<0,001	<0,001

### Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее значительные метаболические изменения (общий холестерин —  $5,04 \pm 0,53$  ммол/л, ЛПВП —  $1,30 \pm 0,30$  ммол/л, ЛПНП —  $2,72 \pm 0,69$  ммол/л, триглицериды —  $1,69 \pm 0,66$  ммол/л) зарегистрированы в I группе (дети с АГ, ИМТ или ожирением) по сравнению с контрольной, где общий холестерин составил  $4,48 \pm 0,35$  ммол/л, ЛПВП —  $1,82 \pm 0,15$  ммол/л, ЛПНП —  $1,75 \pm 0,33$  ммол/л, триглицериды —  $0,97 \pm 0,28$  ммол/л. Во II группе (дети с нормальным АД, ИМТ или ожирением) зарегистрированы менее значимые изменения (общий холестерин —  $4,73 \pm 0,73$  ммол/л, ЛПВП —  $1,46 \pm 0,30$  ммол/л, ЛПНП —  $2,36 \pm 0,79$  ммол/л, триглицериды —  $1,44 \pm 0,57$  ммол/л).

С точки зрения оценки параметров углеводного обмена, глюкоза натощак была одинаковой ( $4,7$  ммол/л) в обеих исследованных группах, не превышая возрастные нормы, но была выше по сравнению с контрольной группой ( $3,90 \pm 0,32$  ммол/л). Еще один показатель метаболических нарушений — сывороточный инсулин был значительно выше в обеих группах исследования по сравнению с контролем ( $10,92 \pm 4,39$  μU/mL), но главным образом увеличен в I группе ( $24,14 \pm 13,98$  μU/mL), ( $p < 0,001$ ). Индекс НОМА-IR по сравнению с контрольной группой ( $1,90 \pm 0,80$ ) был также увеличен как в I ( $5,06 \pm 3,18$ ), так и во II группе ( $3,18 \pm 1,91$ ), ( $p < 0,001$ ), (табл. 1).

Анализ некоторых адипокинов в исследованных группах показал, что средние значения адипонектина ( $5,86 \pm 1,33$  нг/мл) у детей с АГ, ИМТ или ожирением (I группа) был статистически меньше по сравнению с контрольной группой ( $10,60 \pm 2,23$  нг/мл), ( $p < 0,001$ ). Также уровень адипонектина был значительно ниже у детей II группы — дети с нормальным АД, ИМТ или ожирением ( $7,19 \pm 1,93$  нг/мл) по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). С точки зрения статистической значимости между исследованными группами получены следующие результаты: уровень адипонектина был статистически ниже у детей I группы ( $5,86 \pm 1,33$  нг/мл) по сравнению со II группой ( $7,19 \pm 1,93$  нг/мл), ( $p < 0,001$ ), (табл. 2).

В отношении воспалительных маркеров получены следующие данные: дети с АГ, ИМТ или ожирением (I группа) имели уровень сывороточного CRP-hs ( $3,11 \pm 1,10$  мг/л) и уровень TNFα ( $10,20 \pm 4,27$  пг/мл) значительно выше по сравнению с детьми II группы с нормальным АД, ИМТ или ожирением (CRP-hs —  $1,96 \pm 1,09$  мг/л, TNFα —  $6,89 \pm 2,82$  пг/мл), а также по сравнению с контрольной группой, где данные параметры были на уровне  $0,20 \pm 0,10$  мг/л и  $3,00 \pm 0,70$  пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ), (табл. 3).

CRP-hs был в положительной корреляции с возрастом ( $r = +0,33$ ,  $p < 0,001$ ), ИМТ ( $r = +0,69$ ,  $p < 0,001$ ), окружностью талии (ОТ) ( $r = +0,74$ ,  $p < 0,001$ ), уровнями систоличес-

Таблица 3

Средние значения CRP-hs и TNFα в исследуемых группах

Показатель	Группа I (97 детей) с артериальным давлением, избыточным весом или ожирением			Группа II (103 ребенка) с нормальным артериальным давлением, избыточным весом или ожирением			Группа III (40 детей) с нормальным артериальным давлением, нормальным весом			P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
TNFα (пг/мл)	97	10,20	4,27	103	6,89	2,82	40	3,00	0,70	<0,001	<0,001	<0,001
CRP-hs (мг/л)	97	3,11	1,10	103	1,96	1,09	40	0,20	0,10	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 1

**Характеристики липидного и углеводного обменов в исследованных группах**

Показатель	r	p
Возраст	+0,33	<0,001
ИМТ	+0,69	<0,001
ОТ	+0,74	<0,001
Систолическое артериальное давление	+0,63	<0,001
Диастолическое артериальное давление	+0,49	<0,001
Уровень глюкозы натощак	+0,30	<0,001
Общий холестерин	+0,43	<0,001
ЛПВП	-0,59	<0,001
ЛПНП	+0,52	<0,001
Триглицериды	+0,47	<0,001
Инсулин	+0,65	<0,001
НОМА IR	+0,65	<0,001
TNF $\alpha$	+0,80	<0,001
Лептин	+0,72	<0,001
Адипонектин	-0,75	<0,001

ского ( $r=+0,63$ ,  $p<0,001$ ) и диастолического ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ) АД, общим холестерином ( $r=+0,43$ ,  $p<0,001$ ), ЛПНП ( $r=+0,52$ ,  $p<0,001$ ), триглицеридами ( $r=+0,47$ ,  $p<0,001$ ), глюкозой натощак ( $r=+0,30$ ,  $p<0,001$ ), инсулином ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), индексом НОМА-IR ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), лептином ( $r=+0,72$ ,  $p<0,001$ ), TNF $\alpha$  ( $r=+0,80$ ,  $p<0,001$ ) и в отрицательной корреляции с ЛПВП ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ) и адипонектином ( $r=-0,75$ ,  $p<0,001$ ), (табл. 4).

Метаболический синдром диагностирован у 40 (16,7%) детей, которые, в свою очередь, распределены в подгруппы по возрастному критерию. В I группе МС определен у 15 детей (возраст 10–15 лет), из которых у 7 детей ОТ  $\geq 90$  перцентилей определена совместно с 2 компонентами МС, а у 8 детей – с 3 компонентами МС. В возрастной категории 16–18 лет из той же группы МС определен у 20 детей, из которых в 10 случаях наряду с ОТ  $\geq 90$  перцентилей были 2 компонента МС, у 8 детей – 3 компонента МС, а у 2 детей – 4 компонента МС. Во II группе у детей в возрасте 10–15 лет МС выявлен у 2 детей, из которых у одного ребенка ОТ  $\geq 90$  перцентилей ассоциировалась с 2 компонентами МС, а у второго – с 3 компонентами МС. В возрастной категории 16–18 лет во II группе зарегистрировано 3 случая МС, которые наравне с ОТ ассоциировались с 2 компонентами МС.

Глюкоза натощак как индикатор нарушений углеводного обмена в I группе (возрастная категория 10–15 лет) определена на уровне  $\geq 5,6$  ммол/л у 3 детей, что составило 6%, тогда как в возрастной категории 16–18 лет – у 7 (14,89%) детей. Также уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммол/л определен и во II группе у 7 детей (возрастная категория 10–15 лет) и составил 12,07%, тогда как в возрастной категории 16–18 лет изменения были только у 2 детей, что составило 4,44%.

Снижение уровня ЛПВП диагностировано у 12 (24,00%) детей I группы в возрастной категории 10–15 лет и у 9 (19,15%) детей в возрастной категории 16–18 лет по сравнению со II группой, где эти изменения диагностированы только у 2 (4,44%) детей в возрастной категории 16–18 лет. Увеличение триглицеридов  $\geq 1,7$  ммол/л зарегистрировано у 17 (34,00%) детей I группы исследования (возрастная категория 10–15 лет) и у 22 (46,81%) детей в возрастной категории 16–18 лет по сравнению со II группой, где данные изменения диагностированы у 6 (10,34%) детей в возрастной категории 10–15 лет и у 11 (24,44%) детей в возрастной категории 16–18 лет.

Средние уровни лептина ( $20,35 \pm 6,83$  нг/мл), CRP-hs ( $3,70 \pm 0,99$  мг/л), а также TNF $\alpha$  ( $13,00 \pm 4,83$  пг/мл) были значительно выше у детей с МС по сравнению с детьми без этого синдрома (лептин –  $10,81 \pm 4,87$  нг/мл, CRP-hs –  $1,82 \pm 1,29$  мг/л, TNF $\alpha$  –  $6,49 \pm 3,01$  пг/мл). Также сывороточный уровень адипонектина был значительно ниже у детей с МС ( $5,20 \pm 1,04$  нг/мл) по сравнению с детьми без МС, где данный параметр имел значения  $7,62 \pm 2,39$  нг/мл.

Одним из патогенетических факторов ожирения в настоящее время считается хроническое воспаление, которое признано связующим звеном между ожирением, инсулинорезистентностью и АГ [7]. Cook et al. в исследовании, в которое включены 699 британских детей, первыми доказали связь между ожирением и маркерами воспаления [5]. Аналогичные результаты получены и Visser M et al. при исследовании 3512 детей в возрасте 8–16 лет с ИМТ, который показал, что уровень CRP-hs был 3,74 мг/л у девочек и 3,17 мг/л у мальчиков по сравнению с детьми с нормальным весом [10]. В нашем исследовании самые высокие уровни CRP-hs зафиксированы у детей с МС ( $3,70 \pm 0,99$  мг/л) и у детей с АГ, ИМТ или ожирением ( $3,11 \pm 1,10$  мг/л). У детей с нормальным АД, ИМТ или ожирением CRP-hs достигал  $1,96 \pm 1,09$  мг/л. Также констатирована положительная корреляция между ИМТ, CRP-hs и ОТ, которая согласуется и с данными, полученными в исследованиях, проведенных в Аргентине [3], и в большом эпидемиологическом исследовании на 2300 детей в Норвегии [13]. Связующим звеном между CRP-hs и ожирением могут являться цитокины, такие как TNF $\alpha$  и IL-6, которые синтезируются адипоцитами и стимулируют выделение CRP-hs из печени. В нашем исследовании получена положительная достоверная корреляция между CRP-hs и TNF $\alpha$  ( $r=+0,80$ ,  $p<0,001$ ).

Воспаление является важным предиктором и возможным этиологическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ. CRP-hs подавляет формирование оксида азота эндотелиальными клетками, а его отсутствие вызывает вазоконстрикцию, активацию тромбоцитов, процессы тромбоза и окисления, ведущие к эндотелиальной дисфункции и АГ [4]. В то же время, повышение АД вызывает воспаление сосудистого эндотелия, которое, в свою очередь, ответственно за дальнейшее ухудшение АГ. Марк В et al. в исследовании 6112 детей выявили, что у детей с CRP-hs  $>3$  мг/л выявлены более высокие значения систолического АД по сравнению с детьми с CRP-hs  $<3$  мг/л [6]. В нашем исследовании CRP-hs положительно коррелировалось как с систолическим ( $r=+0,63$ ,  $p<0,001$ ), так и с диастолическим АД ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ).

Хроническое воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза и даже в незначительном увеличении уровня CRP-hs ( $>3$  мг/л) может быть полезным в качестве маркера повышенного риска для атеросклеротических заболеваний. CRP-hs участвует непосредственно в процессе атерогенеза, модулируя функции эндотелия, вызывая экспрессию молекул адгезии, селектинов и MCP-1 в культуре эндотелиальных клеток, увеличивая секрецию ET-1 и IL-6, а также активирует действие рецепторов ангиотензина II. CRP-hs играет роль в повышении активности провоспалительных цитокинов и других адипокинов, вовлекаясь в процесс подавления фибринолиза и ингибирования плазминогена, а также активируя тромбогенез [1].

По данным других исследований, CRP-hs может быть маркером диагностики МС среди детей с ожирением и может применяться для раннего выявления сердечно-

сосудистых факторов риска среди этой группы населения. В нашем исследовании МС выявлен у 40 (16,70%) детей. CRPhs был в положительной корреляции с общим холестерином ( $r=+0,43$ ,  $p<0,001$ ), ЛПНП ( $r=+0,52$ ,  $p<0,001$ ), триглицеридами ( $r=+0,47$ ,  $p<0,001$ ), глюкозой натощак ( $r=+0,30$ ,  $p<0,001$ ), инсулином ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), индексом НОМА IR и в отрицательной корреляции с ЛПВП ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ). В своих исследованиях аналогичные результаты получил и Leandro Soriano-Guillen, который определил, что дети с МС показали более высокий уровень CRP-hs по сравнению с пациентами с ожирением, но без признаков МС.

Также существуют исследования, которые предполагают, что адипонектин играет определенную роль в модуляции уровней CRP-hs и таким образом может поддерживать молекулярную связь между ожирением и воспалением. Противовоспалительные эффекты адипокинов доказаны *in vitro* путем ингибирования NF-kB, который влияет на уровень TNF $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов [9].

Уровень адипонектина в нашем исследовании был самым низким у детей с несколькими факторами риска (I группа — дети с АГ, ИМТ или ожирением и дети с МС). CRP-hs был в отрицательной корреляции с уровнем сывороточного адипонектина ( $r=-0,75$ ,  $p<0,001$ ). В многоэтническом исследовании 589 детей в возрасте 5–19 лет с ожирением, проведенный Jeffrey C et al., выявлен низкий уровень адипонектина, связанный с более высоким уровнем CRP-hs, независимо от инсулинорезистентности и ожирения [2].

## Выводы

Воспаление является важным показателем и возможным этиологическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ожирением, так как маркеры воспаления влияют на инсулинорезистентность, метаболизм глюкозы и возникновение атеросклероза. Определение уровня CRP-hs может использоваться как скрининговый тест для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ожирением.

## ЛИТЕРАТУРА

- Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis / Lau CWD si colab // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. H2031–H2041.
- Adiponectin in Childhood and Adolescent Obesity and Its Association with Inflammatory Markers and Components of the Metabolic Syndrome / Jeffrey C. Winer, Tosca L. Zern, Sara E. Taksali [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Nov., Vol. 91 (11). — P. 4415–4423.
- Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children / C. Musso, M. Graffigna, J. Soutelo [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. — 2011. — Vol. 12. — P. 229–234.
- Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of noninvasive image methods / J.A.A. Barbosa, A.B. Rodrigues, C.C.C. Mota [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. — 2011. — Vol. 7. — P. 287–295.
- C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors / D.G. Cook, M.A. Mendall, P.H. Whincup [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 149. — P. 139–150.
- Elevated Blood Pressure, Race/Ethnicity, and CReactive Protein Levels in Children and Adolescents / M.B. Lande, T.A. Pearson, R.P. Vermilion [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 122. — P. 1252–1257.
- El-shorbagy H.H. High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents / H.H. El-shorbagy, I.A. Ghoname // *Health*. — 2010. — Vol. 2. — P. 1078–1084.
- High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents / L. Soriano-Guillen, B. Hernandez-Garcia, J. Pita [et al.] // *Eur. J. of Endocrinology*. — 2008. — Vol. 159. — R1-R4 ISSN 0804–4643.
- Hug C. The role of adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease / C. Hug, H.F. Lodish // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 129–134.
- Low-grade systemic inflammation in overweight children / M. Visser, L.M. Bouter, G.M. McQuillan [et al.] // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 107. — P. E13.
- Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association / P.B. Balagopal, S.D. de Ferranti, S. Cook [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 2749–2769.
- Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective / C.S. Tam, K. Clement, L.A. Baur, J. Tordjman // *Obes. Rev.* — 2010. — Vol. 11. — P. 118–126.
- Waist circumference is related to low-grade inflammation in youth / J. Steene-Johannessen, E. Kolle, J.E. Reseland [et al.] // *Int. J. Pediatr. Obes.* — 2010. — Vol. 5. — P. 313–319.

## С-реактивный білок високої чутливості — маркер серцево-судинного ризику в дітей з артеріальною гіпертензією, надлишковою масою тіла та ожирінням

**С.В. Кожокар**

Інститут Кардіології Республіки Молдова, м. Кишинів, Молдова

Судинне запалення відіграє вирішальну роль у патогенезі атеросклерозу та опосередковує різні етапи розвитку атеросклеротичної бляшки, які передають клінічним симптомам серцево-судинних захворювань. Біомаркери запалення являють собою цінні «інструменти» для ранньої діагностики цього процесу. Сьогодні С-реактивний білок (CRP-hs) високої чутливості є найбільш вивченим біомаркером серцево-судинного ризику в дорослого населення, тоді як його роль у педіатричній популяції менш вивчено.

**Мета роботи** — оцінити CRP-hs високої чутливості як маркер серцево-судинного ризику в дітей з артеріальною гіпертензією, надлишковою масою тіла або ожирінням.

**Пацієнти та методи.** Дослідження проведено у 2010–2013 рр. у науковій лабораторії дитячої кардіології Інституту Кардіології Республіки Молдова і включило 240 дітей (середній вік — 14,2±2,47 року), 124 (51,7%) хлопчика і 116 (48,3%) дівчат, які класифіковані відповідно до значень маси тіла та артеріального тиску. Досліджені параметри ліпідного обміну (загальний холестерин, ліпопротеїди високої та низької щільності, тригліцериди), вуглеводного обміну (глюкоза натощак, сироватковий інсулін, індекс НОМА-IR), сироватковий лептин і адипонектин, фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) та CRP-hs високої чутливості. Метаболічний синдром визначений відповідно до критеріїв IDF (Міжнародна Федерація Діабету, 2007).

**Результати.** Найбільш значущі метаболічні зміни виявлені в дітей з артеріальною гіпертензією, надлишковою масою тіла або ожирінням порівняно з дітьми з нормальним артеріальним тиском, надлишковою масою або ожирінням і дітьми контрольної групи — діти з нормальним артеріальним тиском і масою. Середні значення сироваткового адипонектину було значно нижчим, а лептину — вищим, переважно в дітей з артеріальною гіпертензією, надлишковою масою або ожирінням, а також у дітей з метаболічним синдромом порівняно з контрольною групою. Метаболічний синдром діагностований у 40 (16,7%) дітей відповідно до критеріїв IDF 2007 р. CRP-hs показав позитивну кореляцію з віком ( $r=+0,33$ ,  $p<0,001$ ), індексом маси тіла ( $r=+0,69$ ,  $p<0,001$ ), охоптом талії ( $r=+0,74$ ,  $p<0,001$ ), рівнями систолічного ( $r=+0,63$ ,  $p<0,001$ ) і діастолічного ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ) артеріального

тиску, загальним холестерином ( $r=+0,43$ ,  $p<0,001$ ), ліпопротеїдами низької щільності ( $r=+0,52$ ,  $p<0,001$ ), тригліцидами ( $r=+0,47$ ,  $p<0,001$ ), глюкозою натще ( $r=+0,30$ ,  $p<0,001$ ), інсуліном ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), індексом HOMA-IR ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), лептином ( $r=+0,72$ ,  $p<0,001$ ), TNF $\alpha$  ( $r=+0,80$ ,  $p<0,001$ ) та в негативній кореляції з ліпопротеїдами високої щільності ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ) та адипонектином ( $r=-0,75$ ,  $p<0,001$ ).

**Висновки.** CRP-*hs* є інформативним маркером запалення та може використовуватися як скринінговий тест для прогнозування серцево-судинних змін у дітей, які страждають на ожиріння.

**Ключові слова:** діти, ожиріння, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, хронічне запалення, серцево-судинний ризик.

---

### High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk at children with arterial hypertension, obesity or overweight

S. V. Kozhokar

Институт Кардиологии Республики Молдова, г. Кишинев, Молдова

Vascular inflammation has a decisive role in the pathogenesis of atherosclerosis and mediates different development stages of the atherosclerosis that precede clinical symptoms of the cardio-vascular diseases. Biomarkers of the inflammation are valuable 'tools' for the early diagnosis of the process. Currently C-reactive protein (CRP-*hs*) determined through the method of high sensitivity is the most studied biomarker at adults, but its role at children is less studied.

**Objectives of the research:** Evaluation of the C-reactive protein as a marker of the cardio-vascular risk at children with arterial hypertension, overweight or obesity.

**Materials and methods.** The research was made in the period of 2010–2013 in the scientific laboratory of paediatric cardiology, Cardiological Institute, Moldova and included 240 children (average age  $14,2 \pm 2,47$ ), 124 boys (51,7%) and 116 girls (48,3%) that were classified according to their weight status and arterial hypertension values. There were appreciated parameters of the lipid metabolism (total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides), carbohydrate metabolism (glucose a jeun, serum insulin, HOMA-IR index), serum leptin and adiponectin, TNF  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) and C-reactive protein of high sensitivity (CRP *hs*). Metabolic syndrome was determined according to the criteria IDF 2007.

**Results.** The most important metabolic changes were found at children with arterial hypertension, overweight or obesity as compared with the children with normal tension, overweight or obesity and with the control group including children with normal tension and weight. The median of serum adiponectin was greatly lower, but that of leptin higher mainly at children with arterial hypertension, obesity or overweight, as well as at children with metabolic syndrome in comparison with the control group. Metabolic Syndrome (MS) was diagnosed at 40 children (16,7%) according to the criteria of IDF 2007. CRP-*hs* showed positive correlation in the course of age ( $r=+0,33$ ,  $p<0,001$ ), BMI ( $r=+0,69$ ,  $p<0,001$ ), waist ( $r=+0,74$ ,  $p<0,001$ ), levels of systolic ( $r=+0,63$ ,  $p<0,001$ ) and diastolic ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ) arterial tension, total cholesterol ( $r=+0,43$ ,  $p<0,001$ ), LDL ( $r=+0,52$ ,  $p<0,001$ ), triglycerides ( $r=+0,47$ ,  $p<0,001$ ), glucose a jeun ( $r=+0,30$ ,  $p<0,001$ ), insulin ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR index ( $r=+0,65$ ,  $p<0,001$ ), leptin ( $r=+0,72$ ,  $p<0,001$ ), TNF  $\alpha$  ( $r=+0,80$ ,  $p<0,001$ ) and in negative correlation with HDL ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ) and adiponectin ( $r=-0,75$ ,  $p<0,001$ ).

**Conclusion.** CRP-*hs* as an informative marker of the inflammation can be used as a screening test in prognostication of cardiovascular changes at children suffering from obesity.

**Key words:** children, obesity, arterial hypertension, metabolic syndrome, chronic inflammation, cardiovascular risk.

---

### Сведения об авторах:

**Кожокарь Светлана Викторовна** — н.с. науч. лаборатории детской кардиологии НИИ Кардиологии; Moldova Republic of Chisinau, Chisinau, ул. Гренобля, 149; служеб. тел.: 373-22-208-881; e-mail: svetlanacojocari@rambler.ru.

Статья поступила в редакцию 01.07.2014 г.