

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,
БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ

На правах рукописи

ПОЛУНИНА

Диана Александровна

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К
ДИЕТОТЕРАПИИ

Специальность 3.1.21 Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор РАН
Строкова Татьяна Викторовна

Москва 2023 год

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
1.1 Основные показатели липидного профиля и их участие в обмен жиров в организме человека	13
1.2 СГХС – распространенность, этиология заболевания	16
1.3 Критерии диагностики СГХС	18
1.4 Маркеры-предикторы развития ССЗ.....	22
1.5 Молекулярно-генетическая диагностика СГХС	23
1.6 Диетотерапия и фармакотерапия СГХС	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.2 Характеристика детей, вошедших в исследование.....	36
2.3 Методы исследования.....	39
2.4 Статистические методы обработки данных	48
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Клиническо-лабораторная характеристика детей с гиперхолестеринемией .	49
3.1.1 Клиническая характеристика детей с гиперхолестеринемией	49
3.1.2 Результаты лабораторно-инструментального обследования детей с гиперхолестеринемией	58
3.2 Оценка пищевого статуса детей с гиперхолестеринемией.....	76
3.2.1 Особенности физического развития у детей с гиперхолестеринемией	76
3.2.2 Обеспеченность витаминами детей с гиперхолестеринемией	79
3.2.3 Связь особенностей питания с показателями физического развития у детей с гиперхолестеринемией	84
3.3 Комплексная терапия детей с гиперхолестеринемией.....	106
3.3.1 Оптимальные дието- и фармакотерапия для детей с гиперхолестеринемией	106
3.3.2 Оценка фактического рациона питания методом анкетирования	111

3.4 Характеристика детей с наследственной гипертриглицеридемией	124
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	133
ВЫВОДЫ	153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	154
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Рекомендованный рацион питания на 1 день для детей 7-11 лет с СГХС, ожирением и условно здоровых детей.....	178
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Анкета для детей с нарушениями липидного обмена.....	180
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Расширенный алгоритм ведения детей и подростков с нарушениями липидного обмена.....	181

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения во всем мире. ССЗ характеризуются высокой распространенностью и высокой частотой развития осложнений, а также высоким уровнем инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения (Фролова Е.А. с соавт., 2021). Большая частота неблагоприятных исходов ССЗ в молодом возрасте диктуют необходимость своевременного выявления гиперхолестеринемии, как ведущего патогенетического фактора развития атеросклероза (Ferencse B.A. et al., 2017), для своевременного назначения лечения и организации профилактики.

Наиболее часто определение липидного профиля проводят у детей с алиментарно-зависимыми заболеваниями (избыточная масса тела и ожирение). Алиментарные нарушения липидного обмена следует дифференцировать с наследственно-обусловленными дислипидемиями, такими как, например, семейная гиперхолестеринемия (СГХС), дефицит лизосомной кислой липазы, недостаточность липопротеинлипазы (Stewart J. et al., 2020), которые практически не имеют клинических проявлений в молодом возрасте. Изменения липидного обмена могут сопровождать также целый ряд наследственных заболеваний (болезнь накопления гликогена, болезнь Нимана-Пика), болезни с синдромом холестаза (Sitarska D. et al., 2019; Zhang Z.J. et al., 2020). Гиперхолестеринемия может развиваться на фоне приема глюкокортикостероидов при лечении аутоиммунных заболеваний (Buttgereit F. et al., 2018).

Генетически детерминированным нарушением обмена холестерина (ХС) является СГХС, которая характеризуется повышением концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина (ХС) и связана с преждевременным развитием атеросклероза (АС) и риском развития ССЗ (Чубыкина У.В. с соавт., 2022; Banderali G. et al., 2022; Mainieri F. et al., 2022).

Однако недостаточный анализ семейного анамнеза, отсутствие исследования биохимического анализа крови при организации профилактических осмотров детей и подростков, низкая настороженность педиатров в отношении наследственных нарушений липидного обмена приводят к гиподиагностике данной патологии (Садыкова Д.И. с соавт., 2020). Отсутствие таких клинических проявлений, как ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы, затрудняет своевременное выявление гетерозиготной формы СГХС (геСГХС) в детском возрасте (Chacón-Camacho O.F. et al., 2022).

Для выявления рисков развития ССЗ определяют содержание маркеров-предикторов в сыворотке крови: гомоцистеина (Маслов А.П. с соавт., 2014) и липопротеина (а) (Patni N. et al., 2020), а также определение толщины комплекса интимы медиа общих сонных артерий (Александров А.А. с соавт., 2014; Karapostolakis G. et al., 2021).

Проведено большое количество исследований, описывающих клинические проявления, течение и варианты лечения СГХС. Однако подавляющее большинство их выполнено на взрослой популяции (Pérez de Isla L., 2017; Xu Z., 2018; Мешков А.Н. с соавт., 2020). Исследования, проведенные среди детей, ограничены (Близнюк С.А. с соавт., 2017; Banderali G. et al., 2022).

Первой линией терапии у детей с выявленной гиперхолестеринемией (ГХС) является постоянное соблюдение диеты с низким содержанием ХС (Rodríguez-Borjabad C. et al., 2020). Известно, что ХС участвует во многих метаболических процессах таких как образование желчных кислот (Wang Y. et al., 2021) и синтез витамина D (Hanel A. et al., 2020), является предшественником половых гормонов (Григорьянц И.С. и соавт., 2020). Следовательно, низкохолестериновая диета, назначаемая ребенку, должна быть персонализирована в зависимости от этиологии заболевания и должна обеспечивать потребности растущего организма.

При отсутствии эффективности диеты при СГХС рекомендовано назначение гиполипидемической терапии статинами, которая является золотым стандартом в лечении ГХС (Peterson A.L. et al., 2021; Yeung J. et al., 2021). Применение статинов в детской практики возможно с возраста 8 лет и старше в

случае, если на фоне коррекции диеты и уровня физической активности уровень ЛПНП остается выше указанных целевых значений (для мальчиков и девочек в возрасте 8-10 лет < 4 ммоль/л, для детей в возрасте старше 10 лет $< 3,5$ ммоль/л) (Клинические рекомендации: Семейная гиперхолестеринемия, 2018).

В связи с вышеизложенным актуальным является разработка алгоритмов диагностики и лечения нарушений липидного обмена у детей и подростков, принципов диетотерапии, как лечебного и профилактического фактора прогрессирования заболевания.

Степень разработанности проблемы

За последние десятилетия диагностика и лечение СГХС у взрослых и детей активно изучаются как за рубежом (Nordestgaard B.G., 2013; Tada H., 2018), так и в России (Захарова Ф.М., 2005, Садыкова Д.И., 2020; Пшеничникова И.И., 2021).

Были определены критерии диагностики СГХС, позволяющие выявить заболевание на ранней стадии и своевременно начать гиполипидемическую терапию (Perez de Isla L. et al., 2016; Галимова Л.Ф. и соавт., 2020). Тем не менее, в связи с отсутствием клинических симптомов ГХС до настоящего времени СГХС остается малодиагностированной (Sturm, A.C et al. 2018), особенно в детском возрасте (Клинические рекомендации: Семейная гиперхолестеринемия, 2018). Показано, что у детей с СГХС увеличение толщины комплекса интимы медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) может начинаться уже в возрасте 7 лет (Леонтьева И.В., 2020).

В качестве первой линии терапии при СГХС рекомендуется соблюдение диеты с ограничением насыщенных жиров и обогащением рациона полиненасыщенными жирами (Ежов М.В., 2017; Xu Z et al. 2018; Rodríguez-Bojabad C. et al., 2020; Koletzko B. et al., 2020). В настоящее время существует недостаточно данных о влиянии диетотерапии на липидный профиль у детей с СГХС. Изучение взаимосвязи показателей липидограммы с фактическим питанием у 54 детей с СГХС в возрасте от 5 до 18 лет выявило, что снижение

потребления насыщенных жирных кислот и ХС с пищей способствует снижению ХС и ЛПНП (Torvik K. et al., 2016). Гиполипидемический эффект также может быть достигнут при введении в рацион пищевых волокон (Камалова А.А., 2020). Однако полученные данные об эффективности диетотерапии неоднозначны (Carson J.A.S. et al., 2019): некоторые исследования не выявили значимую связь суточного потребления ХС с пищей и риском развития ССЗ (Jahns L. et al., 2018; Grundy S.M. et al., 2019). При отсутствии эффекта от диетотерапии в качестве медикаментозного лечения СГХС у детей используются статины, разрешенные к применению в детской практике (Клинические рекомендации: Семейная гиперхолестеринемия, 2018).

Остаются малоизученными у детей с ГХС степень поражения сердечно-сосудистой системы и концентрация маркеров-предикторов ССЗ, возраст манифестации клинических проявлений исследования, а также взаимосвязь пищевого статуса детей с результатами лабораторно-инструментального обследования (липидного профиля, витаминов и микроэлементов).

Цель исследования

Усовершенствовать лечебно-диагностические мероприятия при нарушениях липидного обмена у детей с учетом исследования пищевого статуса и маркеров предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Задачи исследования

1. Определить структуру, клинико-биохимические и молекулярно-генетические особенности нарушений липидного обмена у детей.
2. Оценить частоту выявления маркеров-предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей с гиперхолестеринемией.
3. Изучить показатели сфигмографии и толщины КИМ ОСА у детей с гиперхолестеринемией.

4. Выявить особенности пищевого статуса у детей с гиперхолестеринемией.

5. Оценить эффективность комплексной терапии и разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при нарушениях липидного обмена у детей.

Научная новизна

Впервые определена частота СГХС среди детей с нарушениями липидного обмена, проведено молекулярно-генетическое исследование, подтверждающее наиболее распространенные мутации в гене *LDLR* при СГХС. Показано, что у детей с алиментарной ГХС уровень ХС и ЛПНП ниже, чем у детей с СГХС. У детей с наследственной гипертриглицеридемией (ГТГ) часто выявлялись хилез сыворотки крови, гепатоспленомегалия в раннем возрасте и мелкие мигрирующие ксантомы. Добавление к терапии среднецепочечных триглицеридов способствовало значительному снижению уровня триглицеридов.

Изучение маркеров-предикторов развития ССЗ у детей с ГХС показало, что липопротеин (а) может являться дополнительным показанием к назначению гиполипидемической терапии.

Впервые было выявлено статистически значимое увеличение толщины КИМ ОСА при ГХС по сравнению с показателями у условно-здоровых детей. Толщина КИМ ОСА увеличивается с возрастом у детей с СГХС и алиментарной ГХС. Показана низкая значимость результатов сфигмографии, как метода оценки состояния сердечно-сосудистой системы у детей.

Впервые для формирования индивидуальных рекомендаций по коррекции рациона питания детям с ГХС проведена комплексная оценка показателей пищевого статуса, по результатам которой было выявлено, что дети с СГХС имели преимущественно нормальное физическое развитие и дефицит массы тела. Анализ фактического рациона питания показал, что дети с СГХС употребляли меньше жиров и ХС, чем пациенты с ожирением и алиментарной ГХС.

Впервые разработан алгоритм дифференциальной диагностики и тактики лечения нарушений липидного обмена, оценена эффективность индивидуальной программы терапии детей с ГХС.

Теоретическая и практическая значимость

Показано, что у большинства детей с СГХС обнаружены патогенные мутации в гене *LDLR*. Клинические симптомы в раннем и молодом возрасте отсутствуют. Эти дети находятся в группе риска по раннему развитию ССЗ.

Доказано, что у детей с СГХС и при алиментарном ожирении необходимо проводить профилактические лабораторно-инструментальные обследования, включающие исследование липидного профиля, определение маркеров-предикторов развития ССЗ, оценку толщины комплекса интимы медиа сонных артерий с целью ранней диагностики осложнений.

Соблюдение диеты с ограничением насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов позволяет достичь целевых значений липидного профиля у детей с ГХС алиментарного генеза, но не приводят к значимому снижению уровня ХС у детей с наследственной ГХС.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с 2017 по 2022 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий» (протокол №12 от 23.12.2019г). В исследование включены 201 детей в возрасте от 6 месяцев до 17,9 лет. Проведено ретро- и проспективное исследование липидного профиля у 161 детей с нарушениями липидного обмена (n=105 с СГХС, n=13 с наследственно обусловленной гипертриглицеридемией (ГТГ), n=43 с ожирением). В группу сравнения (группа 4) вошли 40 детей без нарушений липидного обмена.

Для изучения особенностей липидного профиля детей с дислипидемиями и

подбора оптимальных диет- и фармакотерапии в зависимости от выявленных нарушений применялся комплекс клинико-анамнестических, антропометрических, лабораторно-инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В структуре нарушений липидного обмена на долю «определенной» СГХС приходится 44,1%, «вероятной» – 21,1%, алиментарной гиперхолестеринемии на фоне ожирения – 26,7%, наследственной гипертриглицеридемии – 8,1%. Дислипидемия при СГХС и ожирении характеризуется высокими показателями холестерина и ЛПНП, более выраженными при СГХС ($p < 0,05$).

2. Повышенные значения липопротеина (а), как маркера-предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений, могут являться дополнительным показанием к назначению гиполипидемической терапии. Толщина КИМ ОСА выше у детей с СГХС и алиментарной гиперхолестеринемии на фоне ожирения по сравнению с условно здоровыми детьми.

3. Ограничение насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов в рационе детей с СГХС способствует поддержанию уровня ХС на стабильном уровне, что обуславливает необходимость постоянного соблюдения рекомендованной диеты. У детей с ожирением соблюдение диеты позволяет достичь целевых значений ХС и ЛПНП.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.21 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 3, 5 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Личный вклад

Личное участие автора заключалось в непосредственном участии в исследовательской работе на этапах постановки целей и задач, разработке плана исследований, ведении пациентов с нарушениями липидного обмена (в том числе проведении их катамнестического наблюдения), обработке медицинской документации. Также автор лично выполнял следующие инструментальные исследования: непрямая эластография печени, биоимпедансометрия, оценка основного обмена методом не прямой калориметрии и сфигмография. Автором лично проведена статистическая обработка, анализ полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации, написана и оформлена рукопись.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов подтверждается представленными исходными данными, достаточным числом наблюдений, использованием общепринятых методов исследования, а также современными методами статистической обработки полученного материала.

Результаты работы были доложены на V Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 19-21 ноября 2019г.), на IV Всероссийской мультимедийной конференции, посвященной диагностике и лечению орфанных заболеваний «Орфаника», (Москва, 23 марта 2021г.), на двадцать восьмой объединенной российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 26-28 сентября 2022г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены и используются в работе отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии клиники ФГБУН

«ФИЦ питания и биотехнологии», используются в фундаментальном научном исследовании № 0529-2019-0062 «Разработка системы диетической коррекции нарушений липидного обмена у детей и взрослых на основе геномного и нутриметаболического анализа», внедрены в учебный процесс кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 тезисы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов исследования, результатов исследования и их обсуждения, приложений, списка литературы, включающего 159 источников, из них 60 отечественных и 99 зарубежных. Работа иллюстрирована 35 рисунками, содержит 55 таблиц, 2 клинических наблюдения.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Основные показатели липидного профиля и их участие в обмене жиров в организме человека

Основным исследованием уровня липидных фракций сыворотки крови является липидограмма. Определение липидного профиля рекомендовано проводить после 9-12 часов голодания [116]. Наиболее важный показатель обмена жиров – ХС, нормальный уровень которого составляет 2,8-5,2 ммоль/л. ХС присутствует во всех тканях организма, поэтому потребление жиров с пищей в соответствии с возрастными потребностями крайне важно, особенно в детском возрасте, когда активно идут процессы формирования и созревания органов и систем. Основным источником энергии, в первую очередь, являются жиры [5, 9].

К антиатерогенным липопротеидам относят ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которые осуществляют транспорт избыточного ХС из клеток различных органов и тканей обратно в печень, что препятствует появлению атеросклеротических изменений в стенках сосудов. Нормальная концентрация ЛПВП в сыворотке крови более 1,2 ммоль/л.

ХС липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) участвуют в транспорте ХС из печени к другим органам и тканям. Избыточное отложение ХС в виде бляшек в стенках сосудов со временем приводит к развитию атеросклероза [118]. ЛПНП проникают в клетку при помощи связывания с рецепторами apoB и apoE с участием клатрин-зависимого эндоцитоза [25].

Одним из основных источников энергии в организме человека наряду с глюкозой служат ТГ, являющиеся главной формой накопления ЖК. Однако в качестве источника энергии могут использоваться только свободные, неэстерифицированные, жирные кислоты (СЖК), поэтому ТГ подвергаются липолизу, то есть расщеплению под действием липаз до глицерина и свободных жирных кислот, обладающих способностью к мобилизации из жировых депо в плазму крови. Большое количество ТГ находится в печени, откуда они

секретируются в форме липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Обмен ЛПОНП, ЛПНП и липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) тесно связаны между собой, основной их функцией является транспорт ТГ, ХС и фосфолипидов от печени к тканям. ЛПОНП, или прелипопротеины, образуются из глюкозы и неэтерифицированных ЖК. Внешняя поверхность ЛПОНП содержит апопротеины В-100 и Е.

Транспорт пищевых жиров от кишечника к тканям обеспечивается хиломикронами (ХМ), которые образуются в слизистой оболочке кишечника и поступают в кровь по лимфатической системе. В мышечных клетках и адипоцитах ХМ разрушаются под действием липопротеинлипазы [25, 140].

Дислипидемии представляют собой гетерогенную группу нарушений, характеризующихся измененным уровнем циркулирующих в сыворотке крови липидов. По классификации Фредериксона различают 5 типов дислипидемий (Таблица 1).

Таблица 1 – Классификация дислипидемий по Фредериксону [147]

Тип ГЛП	ХС	ТГ	Изменения ЛП	Атерогенность
I	↑ умеренно	↑ или N	↑ хиломикроны	сомнительная
II a	↑	N	↑ ЛПНП	высокая
II b	↑	↑	↑ ЛПНП и ↑ ЛПОНП	высокая
III	↑	↑	↑ ЛПП	высокая
IV	Чаще N	↑	↑ ЛПОНП	умеренная
V	↑ умеренно	↑	↑ хиломикроны ↑ ЛПОНП	низкая

При семейной гиперхолестеринемии (СГХС) обычно выявляют повышение концентрации общего ХС и ЛПНП, что соответствует IIa типу гиперлипидемии [147]. В случае повышения уровня ТГ различают I, IV и V типа, при сочетании ГХС и ГТГ – III и IIb типы. Генетические нарушения ЛПВП, гипохолестеринемии и липопротеидов (a) крайне редки. На основании данных III американской программы и рекомендаций экспертов по выявлению и лечению дислипидемий у взрослых (Adult Treatment Panel – АТР III), была предложена классификация и

интерпретации основных липидных фракций в зависимости от их концентрации (Таблица 2).

Таблица 2 – Классификация и интерпретации основных показателей липидограммы (адаптировано из [95, 116])

Показатель Уровень	ЛПНП, ммоль/л (первичная цель терапии)	ХС, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Оптимальный	<2,6	<5,2	<1,2	-
Выше оптимального	2,6-3,3	-	-	-
Нормальный	-	-	-	<1,7
Пограничный	4,3-4,0	5,2-6,1	-	1,7-2,2
Высокий	4,1-4,8	>6,2	>1,6	2,3-4,4
Очень высокий	>4,9	-	-	>4,5

АТР III предлагает классифицировать гиперхолестеринемию в зависимости от значения показателя: оптимальным считается уровень ХС до 5,2 ммоль/л, пограничным – от 5,2 до 6,1 ммоль/л, высоким – более 6,2 ммоль/л.

Для дифференциальной диагностики причин ГХС следует тщательно собирать диетологический анамнез с целью выявления нарушений рациона питания, проводить определение уровня гормонов щитовидной железы для исключения гипотиреоза, исключить другие сопутствующие патологии, способные вызвать повышения уровня ХС в сыворотке крови (нефротический синдром, сахарный диабет и др.), прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, прогестины, анаболические стероиды и др.) [13, 75], наследственные заболевания [136, 159]. При наличии отягощенного анамнеза по гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) в молодом возрасте у родственников, а также после исключения возможных причин дислипидемии, детям необходимо исключение у пациента наличия семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

1.2 Семейная гиперхолестеринемия – распространенность, этиология заболевания

СГХС – заболевание с аутосомно-доминантным (реже аутосомно-рецессивным) типом наследования, характеризующееся повышением уровней ХС, ЛПНП, а также возрастающим риском развития сердечно-сосудистых событий вследствие преждевременного атеросклероза (АС) и нарушений местного кровообращения в молодом возрасте [57, 71, 108].

Согласно данным Росстата, показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России занимают первое место в общей структуре причин смертности среди всего населения и в 2019 году на их долю приходилось около 46,7% от общих причин смерти. Уровень смертности от ССЗ имеет тенденцию к снижению с 8,5 человек на 1000 населения в 2000 году до 5,8 человек на 1000 населения в 2018 году [45]. Среди подростков смертность от ССЗ по данным на 2015 год находится на 10 месте и составляет 2,4% среди всех причин смертности [55]. По мнению главного внештатного кардиолога Минздрава РФ с 2018г. по настоящее время, генерального директора ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» академика РАН С.А. Бойцова, основной задачей является снижение смертности от болезней системы кровообращения, особенно лиц трудоспособного возраста.

В зависимости от клинической картины и выявленных мутаций различают гомозиготную (гоСГХС) и гетерозиготную (геСГХС) формы СГХС. СГХС является наиболее распространенной генетической причиной сердечно-сосудистых заболеваний [141]. Предполагалось, что распространенность геСГХС составляет 1:500. Однако прямой скрининг в общей популяции Северной Европы выявил приблизительно 1:200 случаев геСГХС. Таким образом, распространенность геСГХС колеблется между 1:500 и 1:200 [120]. В 2013 году Европейское общество атеросклероза опубликовало данные, о том, что при отсутствии лечения геСГХС у пациентов с уровнем ХС 8-15 ммоль/л обычно развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) в возрасте до 55-60 лет, в то время как у пациентов с гоСГХС с ХС 12-30 ммоль/л без гиполипидемической

терапии симптомы ИБС появляются до 20 лет [120]. Исследования указывают на возрастающий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 13 раз у лиц с СГХС, не получающих липидснижающую терапию [119].

Эфиры холестерина преимущественно откладываются в периферических тканях, таких как ахилловы сухожилия и сухожилий разгибателей, что приводит к образованию сухожильных ксантом; а накопления холестерина в стенках артерий провоцирует развитие холестериновых бляшек и атеросклероза [122]. При геСГХС, когда концентрация ЛПНП обычно находится в пределах 160-200 мг/дл (8,8-11,1 ммоль/л), а уровень ХС превышает 250 мг/дл (13,9 ммоль/л), начиная с раннего возраста, 50% мужчин и 25% женщин страдают от ССЗ к возрасту 20 лет [88]. У детей и подростков с гетерозиготной формой СГХС ксантомы встречаются редко [80], однако атеросклеротическое поражение сосудов отмечается с раннего возраста, что может проявляться эндотелиальной дисфункцией и утолщением комплекса интимы медиа (КИМ) ОСА [122].

Частота встречаемости гомозиготной СГХС (гоСГХС) составляет 1 на миллион [27], по последним данным 1:160 000–1:320 000 [120]. При гоСГХС, при которой уровень холестерина ЛПНП может превышать 800 мг/дл (44,4 ммоль/л), начиная с младенчества, ССЗ возникают в течение первого десятилетия жизни, в результате чего продолжительность жизни сокращается [88].

Несмотря на то, что распространенность СГХС возрастает, это потенциально смертельное и поддающееся лечению заболевание зачастую остается не диагностированным, молекулярно-генетические методы обследования используются редко [104, 140]. Недостаточная выявляемость нарушений липидного обмена в детском возрасте, наиболее вероятно, связана с низкой осведомленностью педиатров первичного звена о данных состояниях, отсутствием проведения обязательных биохимических анализов крови при проведении профилактических осмотров детей и подростков в РФ в рамках приказа №514н. от 10.08.2017г. При это в США в ноябре 2011 года the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI, США) опубликовало рекомендации по проведению скрининга липидного профиля натощак у всех детей в возрасте 9-11

лет и 17-21 года в независимости от состояния здоровья ребенка и наличия или отсутствия факторов риска по ССЗ [88, 153]. Скрининг на СГХС поддерживается многими организациями, однако в широкую практику он не внедрен. выявляемость СГХС составляет менее 10% [115].

1.3 Критерии диагностики СГХС

В последнее время классические проявления СГХС изменились в связи с началом статинотерапии и снижением потребления насыщенных жиров вместе с пищей [104]. В 2016 году в Испании были опубликованы данные пятилетнего когортного исследования SAFEHART, в котором приняли участие 4132 пациента, 3745 из которых были в возрасте ≥ 18 лет, а у 2752 была генетически подтверждена СГХС. В ходе исследования обнаружено, что физикальные находки (ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы) и ранние сердечно-сосудистые события у ближайших родственников выявлены лишь у малого процента генетически подтвержденных СГХС [123]. Ксантомы встречались с частотой $< 15\%$, липоидная дуга роговицы – у примерно 30% обследуемых [104].

Для диагностики геСГХС у взрослых, а также детей и подростков до 16 лет используют критерии Саймона Брума (Simon Broome registry), разработанные в Великобритании на основании крупных национальных регистров и включающие в себя уровень ХС, клинические особенности и отягощенный семейный анамнез по ГХС и раннему возрасту развития ИБС [27, 122]. На основании полученных результатов выставляется диагноз «определенной» или «вероятной» СГХС [22].

В соответствии с клиническими рекомендациями по СГХС [22] в РФ для диагностики геСГХС у детей и подростков до 19 лет используются также модифицированные критерии экспертов общества по АС. Для постановки диагноза геСГХС требуется наличие хотя бы одного критерия (Таблица 3).

Таблица 3 – Модифицированные критерии геСГХС для детей и подростков [22]

N	Критерии
1	ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения низкожировой диеты в течение 3 месяцев
2	ЛПНП ≥ 4 ммоль/л в сочетании с ранним ССЗ (у мужчин <55 лет, у женщин <60 лет) и/или высоким уровнем ЛПНП ($\geq 4,9$ ммоль/л) у родственника первой степени родства
3	ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л в сочетании с генетически подтвержденным диагнозом СГХС у одного из родителей
4	ЛПНП при выявлении у ребенка патологической мутации в генах LDLR, APOB или PCSK9, выявленных у одного из родителей с установленным диагнозом геСГХС

В Нидерландах для диагностики СГХС у взрослых пользуются схожей системой критериев – Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia, преимуществом которой является бальная оценка аналогичных критериев, что удобнее применять в клинической практике [69, 120]. На основании полученных результатов в баллах возможно установить диагноз «определенной», «вероятной», «возможной» и «маловероятной» СГХС. В США для диагностики СГХС применяют программу MEDPED, ключевым критерием которой является концентрация ЛПНП [69].

Фонд СГХС (The Familial Hypercholesterolemia (FH) foundation) при участии международной экспертной группы определил преимущества проведения генетического тестирования СГХС, заключающиеся в следующем: постановка окончательного диагноза; повышение приверженности к терапии; выявление наиболее патогенных вариантов указывают на более высокий сердечно-сосудистый риск, требующий назначение более агрессивной гиполипидемической терапии; необходимость проведения каскадного тестирования родственников пробанда, находящихся в группе риска по развитию данного заболевания [124]. Таким образом, каскадный генетический скрининг позволяет выявлять пациентов, имеющих СГХС в более молодом возрасте и своевременно начать гиполипидемическую терапию, в последнее время стоимость генетического тестирования становится доступнее [123]. Каскадный генетический скрининг

включает в себя определение липидного профиля у всех родственников пробанда первого родства. В начале определяется липидный спектр пациента. При выявлении ГХС проводится сбор семейного анамнеза и анализ клинической картины. Заподозрить гиперхолестеринемию можно на основании повышения ХС более 8 ммоль/л у взрослых или более 6 ммоль/л у детей, ранних ССЗ в анамнезе (по данным Британских критериев СГХС NICE – до 60 лет) [120], сухожильных ксантом или внезапной сердечной смерти [120, 141]. Высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) Британских критериев диагностики СГХС продемонстрирована также и для российской популяции [14].

Важными факторами развития ССЗ являются отягощенный анамнез, а также нарушения липидного обмена в виде снижения уровня ЛПВП, апоА, повышение уровня общего холестерина, ЛПНП, апоВ, триглицеридов, липопротеина (а) [73]. С целью более точной оценки сердечно-сосудистого риска рекомендовано определение концентрации АпоА1 и АпоВ, а также их соотношения: чем ниже АпоВ/АпоА1, тем ниже риск развития ССЗ [59].

При «вероятной» СГХС проводится молекулярно-генетическое исследование, а при подтверждении СГХС также обследуются ближайшие родственники, начиная с возраста 2 лет [60, 120]. Следует учитывать, что родственники пациентов с СГХС имеют наиболее высокую вероятность наличия у них данного заболевания (для 1 линии родства – вероятность 50%, для 2 линии родства – 25%) по сравнению с общей популяцией (около 0,005%). National Institute for Clinical Excellence (NICE) разработал биохимические критерии для выявления СГХС для родственников пробанда [14, 117].

В основе СГХС в результате мутаций в раннее указанных генах происходит избыточное накопление ХС, которое приводит к развитию атеросклероза. National Cholesterol Education Program (NCEP) утверждает некоторые врожденные или приобретенные заболевания, сопровождающиеся гиперхолестеринемией, связаны с преждевременным развитием атеросклероза [129].

Несмотря на длительное изучение причин возникновения и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов, существует

множество теорий происхождения атеросклероза и до сих пор остается много вопросов, связанных с определением компонентов, задействованных в его развитии [49]. В настоящее время в формировании атеросклероза ведущую роль занимают нарушения липидного и белкового обменов, в первую очередь, холестерина и липопротеидов. При макроскопическом исследовании различают следующие виды атеросклеротических изменений. Сначала появляются жировые пятна или полосы, не возвышающиеся над поверхностью интимы медиа. Раньше всего жировые полосы появляются на стенке аорты или в месте отхождения ее ветвей. Затем происходит формирование фиброзных бляшек, которые зачастую сливаются между собой, тем самым придавая поверхности сосуда бугристый вид и суживая его просвет. Чаще всего фиброзные бляшки наблюдаются в брюшной аорте, коронарных артериях, сонных артериях, артериях головного мозга и др. Следующая стадия развития АС – появление атероматозных изменений, представленных фиброзными бляшками с изъязвлением, кровоизлиянием и оседанием тромботических масс, которые впоследствии могут привести к острой закупорке артерий тромбом, развитию инфаркта миокарда, тромбоэмболии, аневризма сосудов. Завершающей стадией АС является атерокальциноз, для которой характерно отложение солей кальция в фиброзные бляшки. АС имеет волнообразную течение, о чем свидетельствует сочетание различных видов атеросклеротических изменений [51].

Довольно длительно нарушения липидного обмена протекают бессимптомно. Важность ранней диагностики возможных липидных отложений на стенках сосудов определяет тот факт, что у детей нарушения кровообращения носит обратимый характер [67]. Gaudio E. et al. утверждали, что у детей до 10 лет липидные пятна занимают не более 10% стенки аорты, в то время как к 25 годам площадь их поверхности увеличивается до 30-50% [93]. При этом клинически атеросклероз при геСГХС начинает проявляться после 17-20 лет. Первые случаи ишемической болезни сердца у юношей описаны с 17-летнего возраста, а у девушек – с 25 лет [29].

1.4. Маркеры-предикторы развития ССЗ

Одной из главных функций жировой ткани является секреция адипокинов – специальных белков таких как адипонектин, лептин, инсулин и др., принимающих участие в регуляции энергетического обмена внутри организма [49]. В последнее время появляется все больше данных о влиянии гормонов жировой ткани на сердечно-сосудистую систему.

Эффекты адипонектина реализует свои эффекты при помощи 2 рецепторов, находящихся преимущественно на поверхности клеток печени, сердца, бета-клеток поджелудочной железы, почек, мышечной ткани [42]: рецептор адипонектина 1 (ADR1) и ADR2. Однако взаимосвязь экспрессии ADR1/ADR2 с прогрессированием атеросклероза и стабильностью атеросклеротических бляшек остается неясной.

Учеными из Индии были изучены гистологические образцы бляшек 43 пациентов со стенозом ОСА, перенесших каротидную эндартерэктомию (Satoru Takeuchi, 2013). В образцах каротидных бляшек проводили иммуногистохимическое окрашивание рецепторов ADR1 и ADR2, по результатам которого выявлено, что образование уязвимых бляшек достоверно коррелировало со слабой экспрессией ADR1 ($p < 0,003$). Таким образом, ADR1, инактивирующий макрофаги, может быть тесно связан со стабилизацией бляшек. В то время как частота образования уязвимых бляшек не различалась между пациентами со слабой и сильной экспрессией ADR2 [142]. Антиатерогенный эффект адипонектина осуществляется также, вероятно, за счет стимуляции выработки NO (оксида азота) клетками эндотелиальной системы, снижения экспрессии «scavenger»-рецепторов на поверхности макрофагальных клеток и уменьшение накопления эфиров холестерина и трансформации макрофагов в пенистые клетки, которые при избыточной концентрации в крови скапливаются и разрастаются, образуя липидные полосы в стенке сосудов [37].

Лептин является фактором регуляции энергетического гомеостаза [61]. Schäfer K. и Konstantinides S. в 2014 году утверждали, что повышенная

концентрация лептина в независимости от показателей липидного профиля и уровня СРБ повышает риск развития ССЗ [131]. Причиной этому, наиболее вероятно, является способность лептина индуцировать тромбогенез, что вызывает атеросклеротическое поражение сосудов [49, 131]. Кроме прямого связывания с тромбоцитами и их активации, а также инициирования их агрегации, лептин усиливает экспрессию протромботических и антифибринолитических факторов в клетках сосудов и в месте воспаления [92].

Важными маркерами риска развития ССЗ являются содержание уровня гомоцистеина [33], который усиливает атеросклеротические процессы за счет различных механизмов, включая повреждение эндотелия сосудов и стимуляцию гладкой мускулатуры. В норме поддерживается строгий баланс между образованием гомоцистеина в организме и его выведением [118].

Липопротеин (Лп(а)) состоит из частицы ЛПНП и апоА и связан с повышенным риском формирования атеросклероза, инфаркта миокарда и ишемического инсульта [113]. Лп(а) был признан независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство исследований отмечают повышенную концентрацию Лп(а) у взрослых и детей с СГХС [58, 65].

1.5 Молекулярно-генетическая диагностика СГХС

СГХС обусловлено группой генетических дефектов, приводящих к снижению скорости выведения ЛПНП из кровотока [60, 122]. На основании данных литературы известно, что в 75-90% случаев мутации локализованы в гене *LDLR*, кодирующем работу рецепторов ЛПНП [9, 97, 122, 140]. В норме рецепторы ЛПНП связывают циркулирующие в токе крови частицы ЛПНП, переносят их внутрь гепатоцитов, где образованный комплекс распадается, при этом ЛПНП попадают в лизосомы и разрушаются, а ЛПНП-рецептор возвращается на клеточную мембрану и принимает участие в транспорте новых частиц ЛПНП [4]. В 2003 году была открыта белковая молекула PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9, обладающая способностью

связываться внутри гепатоцита с комплексом, состоящим из ЛПНП-рецептора и ЛПНП, препятствуя его диссоциации и, соответственно, возвращению рецептора ЛПНП к клеточной мембране. В результате образовавшееся соединение (рецептор ЛПНП/ЛПНП/PCSK9) полностью подвергается распаду, что ведет к уменьшению количества рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени и увеличению концентрации свободных частиц ЛПНП в токе крови [4].

Для любого генетического заболевания одним из наиболее важных вопросов является взаимосвязь между конкретной мутацией и вариабельностью ее клинического проявления. Носители мутаций в гене *LDLR* с отсутствием активности одноименного фермента обычно имеют более высокие уровни ЛПНП и худший прогноз [104]. Однако недавние крупномасштабные генетические исследования обнаружили взаимосвязь генотипа и фенотипа. Например, Do et al. показали, что существует дифференцированные фенотипические проявления в зависимости от наличия различных мутаций: полных мутаций с потерей функции, миссенс мутаций, описанных ранее как патогенные, и тех мутаций, которые были описаны как менее патогенные или непатогенные [86].

При наличии патогенной мутации в гене *LDLR* происходит нарушение связывания холестеринных частиц ЛПНП с рецепторами *LDLR* на мембране клеток печени, в результате которого ЛПНП не поступают в клетку, циркулируют в кровеносном русле. Реже СГХС может быть вызвана мутациями в генах Apolipoprotein B (*APOB*), Pro-protein Convertase Subtilin/Kexin 9 (*PCSK9*), LDL Receptor Adaptor Protein 1 (*LDLRAP1*), Apolipoprotein E (*APOE*) [124]. Каждая из этих мутаций приводит к нарушению поглощения ЛПНП гепатоцитами, в которых осуществляется их метаболизм, что в конечном счете повышает уровень ЛПНП в крови [97]. Стойкая гиперхолестеринемия за счет ЛПНП приводит к повышенному отложению ХС в стенках артерий, риску преждевременного атеросклеротического поражения и ССЗ. В дополнение к преждевременному началу ССЗ, пациенты с СГХС могут иметь патогномичные признаки заболевания, такие как ксантомы и дуги роговицы, в возрасте до 45 лет [143].

Мутации в гене *APOB* могут причиной семейного дефекта аполипопротеина В-100 (familial defective apolipoprotein В-100) – генетически обусловленного нарушения липидного обмена, ассоциированного с гиперхолестеринемией и повышенным риском атеросклероза, с аутосомно-доминантным типом наследования. При СГХС мутации в гене *APOB* возникают в менее 10% случаев [92]. Как правило, заболевание вызвано заменой аргинина глутамином в кодоне 3500 (R3500Q) [31]. При семейном дефекте аполипопротеина В-100 снижается сродство связывания апоВ-100, одного из лигандов, т.е. связывающих доменов, рецептора ЛПНП, с самим рецептором ЛПНП, что, соответственно, нарушает транспорт частиц ЛПНП внутрь клетки. По данным национальной липидной ассоциации США повышение уровня общего холестерина и ЛПНП, вызванные дефектом аполипопротеина В-100 у пациентов с гетерозиготной формой СГХС, часто бывают менее выраженным по сравнению со значениями, выявляемыми у гетерозигот СГХС при мутациях в гене *LDLR*. Исследования также показали, что мутации в генах *APOB* и *PCSK9* обычно имеют более мягкий фенотип и более вариабельные клинические проявления с более низкой пенетрантностью [76, 138]. Например, описаны случаи с нормальным уровнем ХС у пациентов с наличием мутации в гене *APOB* [4, 151]

Более низкие значения ХС приводят к уменьшению риска развития ССЗ по сравнению с носителями мутациями в гене *LDLR*. А.Н. Мешков с группой исследователей показали трехкратное снижение риска ССЗ у пациентов с мутацией в гене *APOB* [34]. В результате чего клинические и биохимические проявления могут не укладываться в стандартные критерии СГХС и, соответственно, заболевание остается не диагностированным [66]. В 2007 году П.П. Малышев и соавт. обследовали 111 человек с клинически «несомненным» и «вероятным» диагнозом СГХС в возрасте от 5 до 73 лет. Изначально у 5 пациентов обнаружена мутация R3500Q в гене *APOB*, в ходе обследования всех родственников этой группы были выявлены еще 3 носителя мутации. Таким образом, выявляемость мутации R3500Q среди больных с СГХС составила 4,5%, что согласовывается с зарубежными данными [31].

Ген *PCSK9* кодирует работу фермента *PCSK9*, принимающего участие в метаболизме ЛПНП при помощи пост-транскрипционной регуляции рецепторов ЛПНП. Существует 2 вида мутаций, одни из которых «снижают» функцию фермента, что приводит к снижению разрушения рецепторов ЛПНП, и, соответственно, снижению уровня ЛПНП в крови, а другие – «усиливают» функцию фермента *PCSK9*, что сопровождается повышением концентрации ЛПНП частиц в сыворотке крови и возрастанием риска ССЗ [3, 155]. Мутации в гене *PCSK9* являются причиной СГХС в менее 5% случаев [3, 111].

Существует еще одна очень редкая форма СГХС, вызванная мутациями в гене адапторного белка *LDLRAP1* (LDL Receptor Adaptor Protein 1) и обладающая аутосомно-рецессивным типом наследования. Точная частота встречаемости данной патологии неизвестна. Белок-адаптер рецептора ЛПНП (*LDLRAP1*) участвует в клатрин-зависимом эндоцитозе комплекса ЛПНП-рецептор/ЛПНП внутрь клетки [122]. После связывания молекулы с рецептором, находящегося на поверхности гепатоцита в «окаймленных ямках» – особых областях мембран, внутренняя поверхность которых выстлана белком клатрином, происходит поглощение ЛПНП путем эндоцитоза. Клатрин в дальнейшем образует оболочку везикулы («окаймленная везикула»), обеспечивая тем самым проникновение комплекса внутрь клетки. Затем внутри клетки клатрин отделяется и используется повторно, в то время как везикула связывается с лизосомой, где подвергается распаду [25, 43]. Инактивирующие мутации в гене *LDLRAP1* приводят к задержке ЛПНП на апикальной поверхности клетки, что значительно снижает поглощение ЛПНП [122], способствуя повышению концентрации ЛПНП в сыворотке крови.

Работа аполипопротеина Е (АпоЕ) – гликопротеина, участвующего в метаболизме липидов в организме и выполняющего функцию транспорта липидов между клетками и тканями организма, кодируется геном *APOE*. Впервые этот белок был выделен из ЛПНП, в дальнейшей установили, что он содержится также в ХМ, ЛПВП и липопротеинов промежуточной плотности [20]. Синтез АпоЕ в основном происходит в клетках печени и макрофагах. АпоЕ относится к регуляторным белкам, выполняющим многие функции, такие как регуляция

клеточного роста, нервная регенерация, синтез стероидных гормонов, активация липопротеинлипазы, печеночной липазы и др. Однако основной ролью данного белка является поддержание гомеостаз липидов в организме за счет связывания с апоЕ и АпоВ, Е рецепторами печени и периферических тканей [20]. Однако исследований, посвященных содержанию апоЕ в организме человека и механизмам его влияния на регуляции липидного обмена, крайне мало.

К гиперхолестеринемиям с аутомно-рецессивным типом наследования также относят мутации: в гене *ABCG5/ABCG8*, ответственного за развитие ситостеролемии; в гене *CYP27A1*, вызывающего церебросухожильный ксантоматоз; и мутации в гене *LIPA*, способствующие развитию дефицита лизосомной кислой липазы [145]. Несмотря на важность проведения молекулярно-генетического тестирования, есть данные, что в 20% случаях генетический скрининг может быть отрицательным вследствие определенных ограничений метода и огромного спектра возможных мутаций. Генетические нарушения липопротеидов высокой плотности, гипохолестеринемии и липопротеинов (а) крайне редки.

1.6 Диетотерапия и фармакотерапия СГХС

Жиры являются обязательной составляющей сбалансированного рациона взрослого и ребенка. Роль жиров в организме человека достаточно многообразна. Важной частью лечения пациентов с СГХС является соблюдение диеты с ограничением насыщенных жиров. Рекомендовано ограничение насыщенных ЖК до 10% от общего потребления энергии, жиров до 20-30%, а суточное потребление холестерина до 300 мг/день, при более строгих диетах – до 200 мг/сут [82]. Для детей и подростков с гиперхолестеринемией используются рекомендации от 2010 года (The 2010 Dietary Guidelines for Americans) [145].

При метанализе 55 исследований (2562 человека) установлено, что увеличение суточного употребления ХС с пищей на 100мг прогнозирует увеличение концентрации ЛПНП на 1,9 мг/дл (0,05 ммоль/л), на 4,46 мг/дл (0,12

ммоль/л) и 4,58 мг/дл (0,12 ммоль/л), рассчитанных на основе линейного метода, нелинейного метода Михаэлиса-Ментена и Хилла, соответственно. Клинические последствия изменений уровня холестерина ЛПВП, связанных с пищевым холестерином, остаются неопределенными. Однако линейный метод и нелинейная модель Михаэлиса-Ментена показывают, что изменение уровня ХС в пище умеренно обратно связано с изменением концентрации циркулирующего ЛПВП у мужчин, но положительно связано у женщин [147].

Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований The American Heart Association доказано, что снижение потребления насыщенных жиров с пищей и их замена полиненасыщенными жирами, содержащихся в растительных маслах, приводят к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 30%, что сопоставимо с гиполипидемической терапией статинами. В то время как употребление рафинированных углеводов и сахаров в качестве замены насыщенных жиров не связано с более низкими показателями ССЗ и не уменьшает риски развития ССЗ в клинических испытаниях [130]. На 2014 год АНА/American College of Cardiology guideline рекомендует снижение потребления насыщенных жиров до 5-6% от общего суточного потребления энергии для людей с повышенной концентрацией ЛПНП [87]. Рекомендации по питанию должны быть сосредоточены на здоровом питании (например, по типу средиземноморской диеты и DASH [Диетические подходы к прекращению гипертонии]), которые по своей сути содержат относительно низкое количество холестерина [62]. Предпочтительными продуктами в данных диетах являются фрукты, овощи, изделия из цельнозерновой муки, обезжиренные или пониженной жирности молочные продукты, источники постного белка, орехи, семена и растительные масла [46, 78].

При замене в рационе насыщенных жиров на углеводы увеличивалась концентрация триглицеридов, влияния на показатели ЛПНП и ЛПВП не отмечено; в то время как при замене насыщенных жиров на ненасыщенные отмечалось некоторое снижение ЛПНП. Замена трансжирных кислот ненасыщенными жирными кислотами из негидрогенизированных растительных

масел является наиболее эффективным средством для улучшения липидного профиля крови. Даже небольшое количество ненасыщенных жирных кислот (ЖК) оказывает существенное влияние на соотношение ХС и ЛПВП [114].

Наиболее атерогенные свойства присущи насыщенным ЖК и трансизомерам ЖК, в то время как полиненасыщенные омега-3 и омега-6 ЖК способствуют повышению концентрации ЛПВП, обладающего антиатерогенным действием. Влияние жирных кислот на уровень липопротеинов в сыворотке крови представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Влияние жирных кислот на уровень липопротеинов в сыворотке крови [5].

Тип жирных кислот	Влияние на уровень липопротеинов		
	ЛПНП	ЛПВП	ТГ
Насыщенные ЖК	↑↑↑		↑
Мононенасыщенные ЖК			↓
Полиненасыщенные ЖК			
• Омега-6 ЖК	↓↓	↓	↓
• Омега-3 ЖК	↓	↑	↓↓
• Трансизомеры ЖК	↑↑	↓	↑

На уровень липопротеинов в сыворотке крови влияет также потребление холестерина (ХС) [96, 102]. При этом только около 20% ХС (0,3-0,5 г/сут) поступает в организм вместе с пищей, остальное количество ХС ежедневно синтезируется в организме: 1-2г эндогенного неэстерифицированного ХС выделяется вместе с желчью и до 0,5 г/сут содержится в слущенных эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта и в кишечных соках. Таким образом, в кишечник поступает 1,8-2,5 г эндогенного и экзогенного ХС, основная часть которого подвергается обратному всасыванию, около 0,5г выводится из организма с фекалиями в виде копростерина и др. [7].

Эффективность ведения здорового образа жизни у детей СГХС заслуживает целенаправленного исследования [128]. Соблюдение рекомендаций по

конкретному допустимому суточному потреблению ХС с пищей является сложной задачей для врачей и пациентов, поэтому, рекомендации, ориентированные на определенные диетические модели (например, средиземноморская диета [46], с большей вероятностью улучшат качество питания и укрепят здоровье сердечно-сосудистой системы [78]. Основной целью диетотерапии у людей с гиперхолестеринемией является не только ограничение жиров, получаемых с пищей, но и качественная модификация жирового компонента рациона [105].

На сегодняшний день существует лишь минимальный объем литературы по роли питания при СГХС [109]. Многие исследования в отношении эффективности диетотерапии проведены до широкого использования статинов, когда потребление насыщенных жиров в общей популяции было выше, а диагноз семейной гиперхолестеринемии не был таким распространенным. Современные обзоры литературы свидетельствуют о гораздо более высокой приверженности фармакологическим рекомендациям пациентов с СГХС, чем рекомендациям по диетотерапии [94].

Применение пробиотиков считается эффективным в регуляции липидного обмена, так как кишечная микробиота является ключевым регулятором метаболизма в организме [133], ее состав и функции микрофлоры кишечника зависят в том числе и от пищевых жиров [137]. Повышенное потребление с пищей насыщенных жирных кислот (ЖК) увеличивает уровень ХС, ЛПНП и ЛПВП; поэтому длительное снижение потребления насыщенных ЖК, замена насыщенных ЖК ненасыщенными ЖК улучшает липидный профиль крови и является основной диетической рекомендацией для уменьшения риска ССЗ [91].

Целевые значения ЛПНП у детей составляют менее 3,5 ммоль/л [120]. При отсутствии значимого эффекта европейское общество атеросклероза в дополнение к здоровому образу жизни и диетотерапии рекомендует в качестве приоритетного направления терапии у детей использование статинов, эзетимиба и препаратов, связывающих желчные кислоты [120].

Золотым стандартом гиполипидемической терапии является применение статинов, которые снижают уровень ХС-ЛПНП за счет ингибирования ГМГ-КоА-

редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин. Также данный препарат увеличивает число рецепторов ЛПНП в печени, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП. Статины показали высокую эффективность у пациентов с СГХС [125, 157]. Однако есть данные о том, что даже комбинирования гиполипдемическая терапия не всегда позволяет достичь целевых значений ХС и ЛПНП [35, 124].

Открытие пропротеиновой конвертазы субтилизин / кексин типа 9 (PCSK9), регуляторного белка, который влияет на рецепторы ЛПНП, предложило новую альтернативу лечения для пациентов с СГХС. В последнее время разрабатываются новые подходы к лечению гиперхолестеринемии за счет ингибированию PCSK9 с целью обеспечения безопасных и эффективных вариантов лечения для снижения рисков ССЗ при более низких затратах и пероральной биодоступности [76, 79, 127]. Ингибирование PCSK9 снижает уровень ЛПНП в плазме крови даже у пациентов, для которых статины неэффективны или плохо переносятся. Несмотря на недостатки нового метода лечения гиперхолестеринемии, включая побочные явления, введение путем подкожной инъекции и высокую стоимость, препараты ингибиторы PCSK9 – моноклональные антитела к PCSK9 – показаны для лечения атеросклеротических ССЗ и семейной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диетотерапии и максимально переносимой терапии статинами. Ингибиторы PCSK9 могут работать синергически со статинами не только для снижения уровня ЛПНП, но и ароВ-100, липопротеина (а), что также способствует уменьшению риска ССЗ. В настоящее время проводятся крупные международные рандомизированные исследования по изучению эффективности ингибиторов PCSK9 в лечении СГХС, как в отношении взрослых пациентов, так и детей, и подростков с 12 до 18 лет.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена в клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.): в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии (заведующий отделением – д.м.н., профессор РАН Строкова Т.В.), в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующий отделением - к.м.н. Короткова Т.Н.).

В исследование включен 201 ребенок в возрасте от 6 месяцев до 17 лет 11 месяцев, из которых у 161 ребенка выявлены нарушениями липидного обмена. 1 группу составили 105 детей с установленным диагнозом СГХС на основании критериев Саймона Брума (Таблица 5), 2 группу – 43 ребенка с ожирением и ГХС, 13 детей с наследственной гипертриглицеридемией (Рисунок 1).

Таблица 5 – Критерии Саймона Брума [22]

	Определенный диагноз СГХС	Вероятный диагноз СГХС
Дети	- ХС > 6,7 ммоль/л или ЛПНП > 4 ммоль/л - В сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных: - Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); - Положительный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена	- ХС > 6,7 ммоль/л или ЛПНП > 4 ммоль/л - В сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных: - Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства до 60 лет; - ХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет

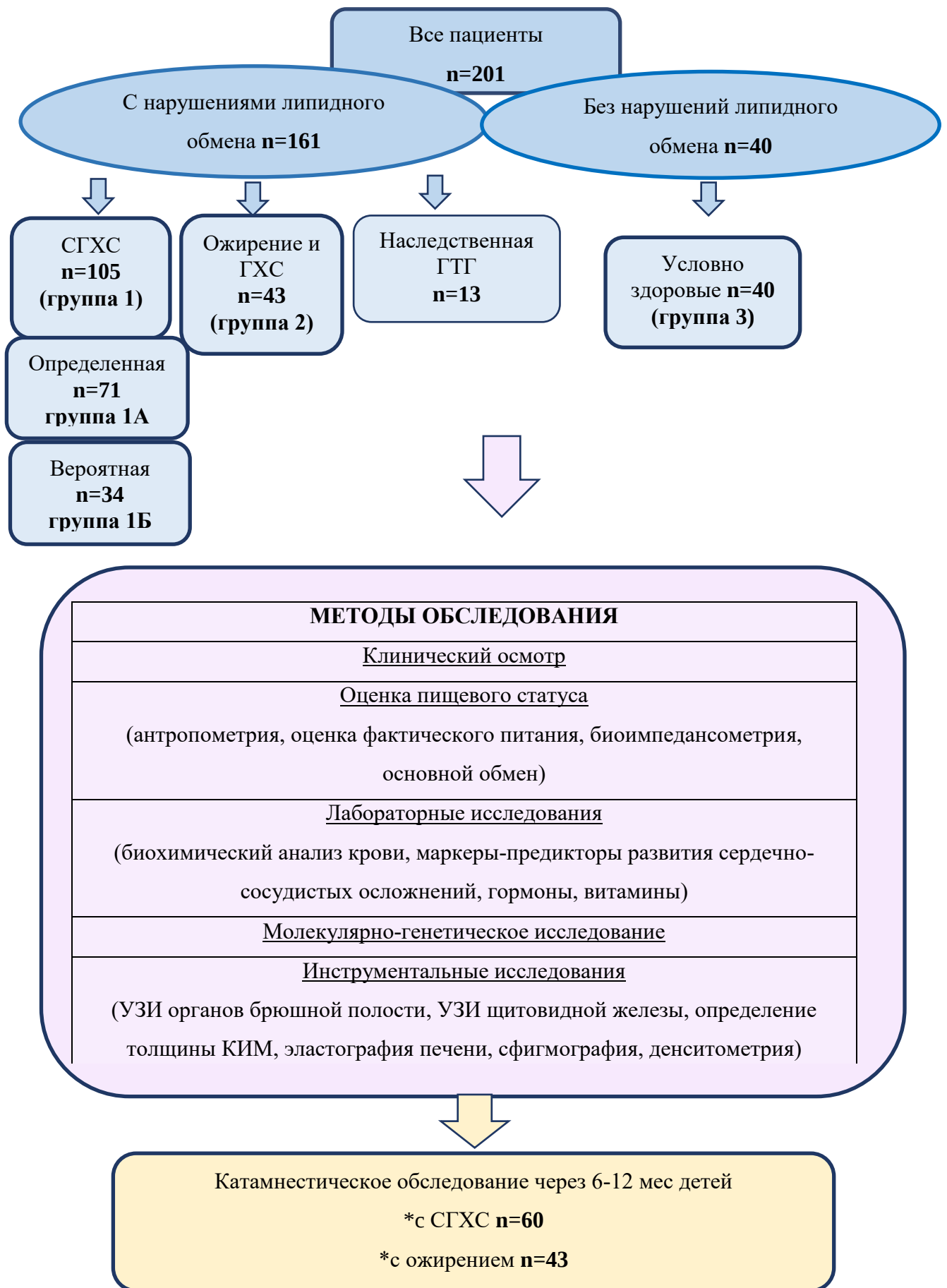


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В зависимости от полученных результатов молекулярно-генетического исследования дети 1 группы (n=105) были разделены на 2 подгруппы: определенная и вероятная СГХС. У 71 ребенка диагноз подтвержден обнаруженными мутациями (группа 1А). У 34 пациентов патогенных мутаций не выявлено, поэтому у них имеет место диагноз «вероятная» СГХС (группа 1Б).

Во 2 группу включено 43 ребенка с ожирением, у которых при обследовании в биохимическом анализе крови выявлена гиперхолестеринемия. При этом у детей этой группы на основании использования критериев Саймона Брума свидетельствовало о «маловероятной» СГХС. Степень избыточной массы тела была разной: у 15 человек было ожирение 1 степени, у 16 детей – 2 степени, у 9 детей – 3 степени и 3 человека имели морбидное ожирение. Включение в исследование детей с ожирением и гиперхолестеринемией было запланировано с целью сопоставления и анализа основных показателей, отражающих состояние липидного обмена и рисков развития ССЗ, при наличии факторов, ухудшающих состояние сердечно-сосудистой системы.

Группу сравнения (группа 3) составили 40 условно здоровых детей с нормальными показателями липидного профиля.

13 детей с наследственной ГТГ, из которых у 9 детей диагноз подтвержден молекулярно-генетически, включены в описательную группу (страница 124).

В исследование включены дети в возрасте до 17 лет 11 месяцев; от родителей или самих пациентов в возрасте старше 14 лет получены информированные согласия.

Группа 1 (дети с СГХС)

Критерии включения в исследование:

- Стойкое повышение ХС (> 5,2 ммоль/л) или ЛПНП (>3,5 ммоль/л);
- Диагноз СГХС, установленный на основании критериев Саймона Брума, или подтвержденный молекулярно-генетическим методом исследования;
- Отягощенный семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым событиям (до 60 лет); Гиперхолестеринемия у одного из родителей

Критерии не включения в исследование:

- Наследственные нарушения липидного обмена, сопровождающиеся гипертриглицеридемией, гиперхиломикронемией;
- Вторичные дислипидемии (алиментарные);
- Синдром цитолиза;
- Декомпенсированный сахарный диабет 1 типа (гликированный гемоглобин $> 9\%$);
- Декомпенсированный гипо- или гипертиреоз (повышение или снижение ТТГ более 2 норм);
- Заболевания печени с синдромом холестаза, нефротический синдром.

Группа 2 (дети с ожирением)

Критерии включения в исследование:

- Диагноз ожирение экзогенно-конституциональное ($Z\text{-score IMT} > 2$)
- Повышение уровня ХС $> 5,2$ ммоль/л

Критерии не включения в исследование:

- Синдром цитолиза и холестаза (дети с НАСГ не включены в исследование);
- Декомпенсированный сахарный диабет 1 типа (гликированный гемоглобин $> 9\%$);
- Декомпенсированный гипо- или гипертиреоз (повышение или снижение ТТГ более 2 норм)

Группа 3 (условно-здоровые дети) – группа сравнения

Критерии включения в исследование:

- Нормальные показатели липидного профиля

Критерии не включения в исследования:

- Измененные показатели липидного профиля

Группа детей с наследственной гипертриглицеридемия

Критерии включения в исследование:

- Гипертриглицеридемия, гиперлипидемия I, V типов по классификации Фредриксона на основании данных электрофореза (за счет повышения ХМ и/или ЛПОНП)

Критерии невключения в исследования:

- Наследственные болезни обмена

2.2 Характеристика детей, вошедших в исследование

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» и одобрено локальным комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол №12 от 25.12.2019г.).

Сбор семейного анамнеза и анамнеза болезни включал анализ медицинской документации и беседу с родителями и/или законными представителями с целью выявления отягощенной наследственности по раннему развитию ССЗ, гиперхолестеринемии у родственников первой и второй степени родства.

При осмотре обращали внимание на наличие таких клинических признаков нарушения липидного обмена, как ксантелазмы, сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы глаза. При помощи перкуссии и пальпации живота определяли размеры печени и селезенки. За время госпитализации всем больным проводили ежедневный клинический осмотр, включающий аускультацию сердца и легких, измерение витальных показателей (АД, ЧСС, ЧД).

Анализ фактического рациона питания проводился с подсчетом суточного потребления белков, жиров, углеводов, ХС, энергетической калорийности в домашних условиях методом записи и учета взвешенной пищи в течение 3 суток.

Всем детям проводились антропометрические измерения (массы тела и линейного роста). Рост измерялся в сантиметрах с точностью до 0,5 см, на стандартном ростомере (Seca 220, Германия), масса тела в килограммах определялась с точностью до 0,1 кг на напольных медицинских электронных

весах (Seca 769, Германия). Соответствие массы тела росту оценивалось по показателю ИМТ, который рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (в кг)} / \text{рост (в метрах)}^2$. Для оценки соответствия ИМТ нормальным значениям для конкретного возраста и пола определялось стандартное отклонение (SDS) данного показателя от индивидуальных показателей нормы (Таблица 6).

Таблица 6 – Критерии оценки показателей физического развития

На основании роста		0-5 лет	5-18 лет
	Высокорослость	Рост относительно возраста $2 \leq \text{SDS роста}$	$2 \leq \text{SDS роста}$
	Физическое развитие выше среднего	Рост относительно возраста $1 < \text{SDS роста} < 2$	$1 < \text{SDS роста} < 2$
	Физическое развитие среднее	Рост относительно возраста $-1 < \text{SDS роста} < 1$	$-1 < \text{SDS роста} < 1$
	Физическое развитие ниже среднего	Рост относительно возраста $-2 < \text{SDS роста} < -1$	$-2 < \text{SDS роста} < -1$
	Задержка роста	Рост относительно возраста $< -2 \text{ SD до } -3 \text{ SD}$	$< -2 \text{ SD до } -3 \text{ SD}$
На основании массы тела	Ожирение 4 ст	$\text{SDS масса тела/рост} \leq 4$	$\text{SDS ИМТ} \leq 4$
	Ожирение 3 ст	$3 \leq \text{SDS масса тела/рост} < 4$	$3 \leq \text{SDS ИМТ} < 4$
	Ожирение 2 ст	$2,5 \leq \text{SDS масса тела/рост} < 3$	$2,5 \leq \text{SDS ИМТ} < 3$
	Ожирение 1 ст	$2 \leq \text{SDS масса тела/рост} < 2,5$	$2 \leq \text{SDS ИМТ} < 2,5$
	Избыточная масса тела	$1 \leq \text{SDS масса тела/рост} < 2$	$1 \leq \text{SDS ИМТ} < 2$
	Нормальная масса тела	$-1 \leq \text{SDS масса тела/рост} < 1$	$-1 \leq \text{SDS ИМТ} < 1$
	Дефицит массы тела легкой степени тяжести	$-2 \leq \text{SDS масса тела/рост} < -1$	$-2 \leq \text{SDS ИМТ} < -1$
	Дефицит массы тела средней степени тяжести	$-3 \leq \text{SDS масса тела/рост} < -2$	$-3 \leq \text{SDS ИМТ} < -2$
	Тяжелый дефицит массы тела	$\text{SDS масса тела/рост} \leq -3$	$\text{SDS ИМТ} \leq -3$

Критерием оценки роста являлся показатель SDS роста относительно возраста. Масса тела у детей до 5 лет оценивалась с использованием показателя

SDS массы тела к росту; у детей 5 лет и старше – при помощи SDS ИМТ к возрасту. Оценка данных антропометрии проводилась с использованием программ ВОЗ Anthro (дети до 5 лет) и Anthro Plus (дети старше 5 лет) в соответствии с возрастными границами нормы. Были поранализированы возраст и соотношение мальчиков и девочек в изучаемых группах (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика обследованных детей (n=201), p>0,05

Показатели	Группа					
	1 n=105	1А n=71	1Б n=34	2 n=43	ГТГ n=13	3 n=40
Возраст, г Me [LQ25; UQ75])	9,7 [5,4; 13,5]	10,1 [7,9; 11,8]	9,5 [6,4; 12,8]	12,8 [10,9; 14,8]	5,6 [0,7; 13,0]	10,8 [7,2; 12,9]
Мальчики, n (%)	51 (48,6%)	37 (52,1%)	14 (41,2%)	20 (46,5%)	8 (61,5%)	17 (42,5%)
Девочки, n (%)	54 (51,4%)	34 (47,9%)	20 (58,8%)	23 (53,5%)	5 (38,5%)	23 (57,5%)

Как видно из таблицы, группы 1, 2 и 3 сопоставимы по возрасту. Группа детей с ГТГ не сопоставима по возрасту с другими группами. Анализ по полу показал, что девочки составили 51,4%, мальчики 48,6% в группе детей с СГХС; 46,5% и 53,5%, соответственно, у детей с ожирением и 42,5% и 57,5%, соответственно, у пациентов в группе детей без сопутствующей патологии. Среди детей с наследственной ГТГ доля девочек составила 38,5% (n=5).

Все обследованные дети поделены по возрасту согласно периодизации Н.П.Гундобина (Рисунок 2): <3 лет (грудной и ранний возраст), 3-6 лет (дошкольный возраст), 7-12 лет (младший школьный), 13-17 лет (старший школьный и юношеский возраст) [17].

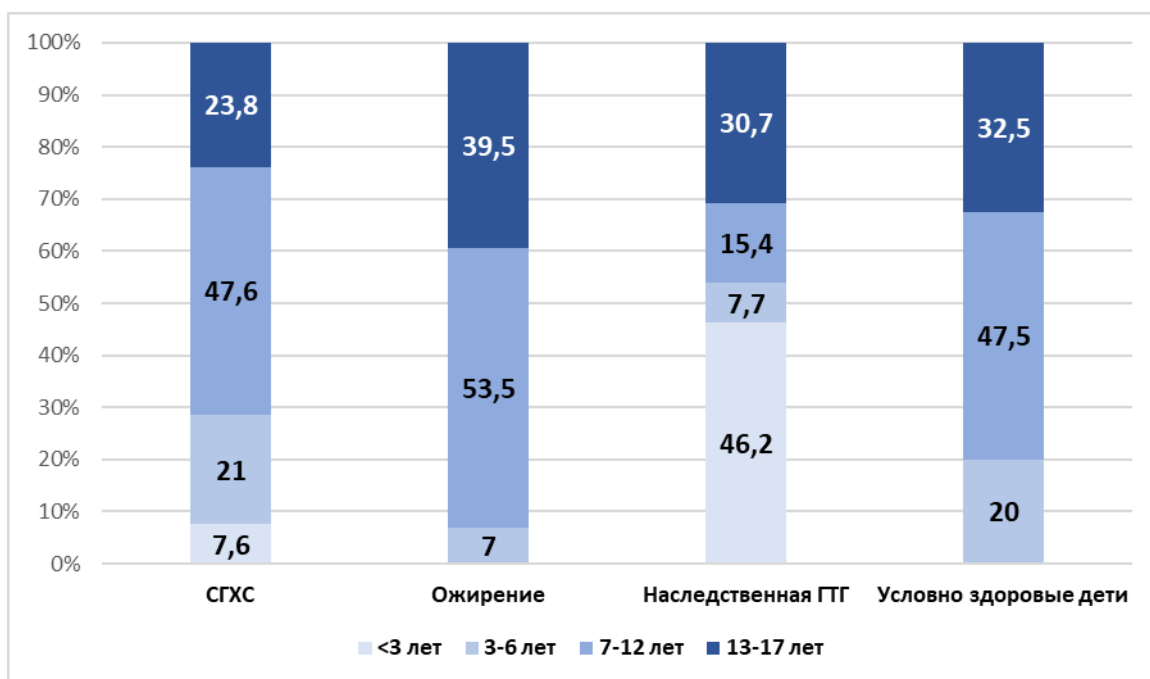


Рисунок 2 – Распределение обследованных детей (n=201) по возрасту в зависимости от нозологии, %

Наиболее многочисленную группу составили дети в возрасте от 7-12 лет с СГХС, ожирением и условно здоровые (47,6%, 53,5% и 47,5%, соответственно). Манифестация симптомов наследственной ГТГ зачастую происходит на 1 году жизни, поэтому 46,2% детей с наследственной ГТГ, включенные в данное исследование, впервые обратились в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий» в возрасте от 0 до 3 лет. Группа детей с ГТГ отличалась от детей других групп по количеству, возрасту, физическому развитию, поэтому представлена в виде описания основных клинико-лабораторных проявлений.

2.3 Методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились общепринятые лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, аполипоропротеина А - apoA, аполипоропротеина В – apoB, АЛТ и АСТ, ЩФ, ГГТ, КФК и КФК-МВ, ЛДГ,

глюкозы, общей амилазы, панкреатической амилазы, липазы). Биохимически анализ крови проводился с помощью тест-системы фирмы «Vital Development Corporation» (Россия) на анализаторе «KONELAB Prime 60i» (Финляндия), BeckmanCoulter AU 680 (Япония), Immulite 2000 XPi (США) в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (руководитель – к.м.н. Короткова Т.Н.) ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии и безопасности пищи Минздрава России. Нормы показателей, определяемых в ходе исследования, представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Референсные значения определяемых биохимических показателей

Показатель	Норма	Единицы измерения	Показатель	Норма	Единицы измерения
ХС	3,3-5,2	ммоль/л	Амилаза	<95	ед/л
ЛПНП	1,5-3,5	ммоль/л	Липаза	<38	ед/л
ЛПВП	0,9-2	ммоль/л	Общий белок	64-83	г/л
ТГ	0,1-1,7	ммоль/л	КФК	40-226	ед/л
апоА	1,1-1,8	г/л	КФК-МВ	<35	ед/л
апоВ	0,6-1,9	г/л	Са	2,15-2,75	ммоль/л
АЛТ	4-40	ед/л	Na	136-145	ммоль/л
АСТ	4-40	ед/л	К	3,8-5,3	ммоль/л
ГГТ	10-60	ед/л	Глюкоза	3,5-5,6	ммоль/л

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = (ХС - ЛПВП) / ЛПВП$. Были использованы следующие критерии тяжести гиперхолестеринемии: до 5,2 ммоль/л – нормальный (или оптимальный) уровень ХС, 5,2-6,1 ммоль/л – пограничный ХС, более 6,1 ммоль/л – высокий ХС.

Исследование гормонального статуса: инсулин (норма 2,0-25,0 мкМЕ/мл), адипонектин (норма 1-25 мкг/мл), лептин (норма 3,63-11 нг/мл), ТТГ (норма 0,39-

3,4 мкМЕ/мл), Т4 свободный (норма 10-24,5 пмоль/л), Т3 свободный (норма 4-8,6 пмоль/л), антитела к тиреопероксидазе (норма <30 МЕ/мл) и тиреоглобулину (норма <100 МЕ/мл) – выполнено на анализаторе Immulite 2000 XPi.

Витаминный статус у пациентов с гиперхолестеринемией включал определение концентрации витамина D – 25-гидроксивитамин D₃ (25-(OH)D³) – иммуноферментным методом на аппарате Immulite 2000 XPi, витамина E, B₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови – микробиологическим методом на анализаторе Immulite 2000 XPi.

Референсные значения нормальной обеспеченности организма витаминами представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Критерии нормальной обеспеченности организма витаминами

Показатель	Норма	Единицы измерения
Витамин E	0,8-1,5	мг/дл
Цианкобаламин	193-982	нг/л
Фолиевая кислота	3-17	мкг/л
25-OH D3	30-80	нг/мл

Уровни витаминов в сыворотке крови меньше нижней границы нормы расцениваются как недостаточная обеспеченность. Недостаточность витамина D определялась при значении витамина D в диапазоне 20-30 нг/мл, дефицит витамина D < 20 нг/мл.

Концентрацию маркеров-предикторов развития атеросклероза липопротеин (а) - лп(а) в сыворотке крови определяли методом турбидиметрического иммуноанализа в лаборатории ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (норма <0,3 г/л). Уровень гомоцистеина исследовали при помощи иммунохемилюминесцентного анализа (норма до 12 мкмоль/л).

Уровень протеина-С (норма 70-140%), одного из наиболее важных физиологических ингибиторов свертывания крови, и протеина-S (норма >56,1%),

кофактора, усиливающего антикоагулянтную активность протеина-С, в плазме крови проводилось также в лаборатории ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора методом иммунотурбидиметрии.

Детям с наследственной ГТГ проведен электрофорез липидов на базе лаборатории НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

С целью проведения молекулярно-генетического анализа у больных с СГХС собирали 2-3 мл венозной крови в вакуумные пробирки с 0,05М раствором ЭДТА. Детям с вероятной СГХС выполнен молекулярно-генетический анализ кодирующей последовательности 60 ядерных генов (*ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, AGPAT2, ALMS1, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, BSCL2, CAV1, CAV2, CAVIN1, CETP, CH25H, CIDEA, COQ2, CPT2, CREB3L3, GCK, GPD1, GPIHBP1, HNF1A, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LMNA, LMNB2, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLIN1, PLTP, PPARA, PPARG, PPP1R17, PYGM, SAR1B, SCARB1, SLCO1B1, SLCO1B3, STAP1*), ассоциированных с развитием дислипидемий, методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови. Патогенность выявленных мутаций оценивалась в базах gnomAD (The Genome Aggregation Database, v.2.1.1), В HGMD, ClinVar, OMIM.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова (Директор – д.м.н, член-корр. РАН Куцев С.И., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ – д.м.н. Захарова Е.Ю.).

Изучение состава тела выполняли на анализаторе компонентного состава тела InBody 770 (BioSpace, Корея), позволяющего по измеренному импедансу (электрическому сопротивлению) оценить количественно различные компоненты состава тела, с использованием программного обеспечения «Lookin Body» (Biospace, Южная Корея). Определяли соотношение вне- и внутриклеточной жидкости, мышечной, жировой и безжировой массы, относительное количество жировой массы, область жира внутренних органов. Исследование делалось

натошак или не ранее, чем через 2 часа после приема пищи и/или жидкости, в положении стоя босиком на весах и держась обеими руками за рукоятки анализатора. Перед проведением исследования, пациенту необходимо было снять с себя все металлические украшения, выложить из карманов все металлические и электронные вещи во избежание искажения результатов исследования. Продолжительность исследования 2 минуты.

Уровень базового метаболизма покоя и скорости окисления основных макронутриентов определяли при помощи стационарного метаболографа Quark RMR (Cosmed, Италия). Всем пациентам проводился предварительный инструктаж и подробное описание исследования для предотвращения искажения результатов исследование в результате стрессовой ситуации. В течение суток до начала исследования проводился сбор суточной мочи для последующего определения суточной экскреции мочевины, на основе которого вычислялся остаточный азот по формуле: $N = (M \times V) / 35,7$, где N – остаточный азот (г/сут), M – суточная мочевины (г/сут), V – объем суточной мочи. Полученное значение остаточного азота использовалось для расчета суточных потерь белка.

Во избежание искажения результатов исследование энерготрат покоя выполнялось утром, строго натощак, после сна, в состоянии покоя в помещении с хорошей шумоизоляцией при t 21-23°C.

Расчет действительных энерготрат покоя проводили с использованием модифицированного уравнения Вейра-Феррарини: $E = 3,78 \times V_{O_2} + 1,16 \times V_{CO_2} - 2,98 \times N$, где E (ккал/сут) – скорость энерготрат в состоянии относительного покоя, V_{O_2} (л/сут) – скорость потребления кислорода, V_{CO_2} (л/сут) – скорость продукции углекислого газа, N (г/сут) – скорость экскреции азота мочевины мочи. Расчетным методом вычислялись скорости окисления белков, жиров и углеводов.

Фиброэластография печени с использованием функции CAP проводилась с использованием аппарата FibroSCAN 502 Touch («Echosense», Франция) с возможностями неинвазивного измерения эластичности печени и инновационной функции CapTM для определения уровня жирового гепатоза. CAP™ (controlled attenuation parameter) является величиной затухания ультразвука, которая

соответствует уменьшению амплитуды ультразвуковых волн при их распространении через ткань печени (Таблица 10).

Таблица 10 – Критерии определения фиброза и стеатоза печени

Стадия фиброза по Metavir	Медиана эластичности печени, кПа	Стадия стеатоза	Уровень стеатоза, дБ/м
F0	<5,8	S0	< 248
F1	5,8-7,2	S1	248-267
F2	7,2-9,5	S2	268-280
F3	9,5-12,5	S3	>280
F4	>12,5	-	-

Исследование проводилось всем детям как минимум через 2 часа после приема пищи, выбор датчика определялся на основании антропометрических показателей (для большинства детей использовался датчик M).

Сфигмография выполнялась при помощи сфигмометра VaSera VS-1500N для выявления ранних изменений сосудистой стенки, а также контроля эффективности терапии. VaSera VS-1500N – аппарат для комплексной синхронной многоканальной сфигмографии с компьютерной обработкой.

VaSera VS-1500N измеряет международно признанный индекс жесткости артерий CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), не зависящий от текущего артериального давления (АД) пациента и имеющий возрастные нормы, получаемый методом комплексной компьютерной многоканальной сфигмографии, осуществляемой с использованием ФКГ и ЭКГ для фиксации фаз распространения пульсовой волны, а также сфигмоманжет, фиксирующих ее прохождение на четырех конечностях пациента. VaSera VS-1500N достоверно оценивает состояние артериальной стенки, увеличение жесткости которой свидетельствует о ранних признаках или наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Индекс CAVI совместим с PWV (аортальная скорость пульсовой волны) - классическим показателем жесткости аорты. Также прибор позволяет научно обоснованно рассчитать биологический сосудистый возраст.

VaSera VS-1500N позволяет измерять индекс CAVI: 1) R-CAVI: CAVI между клапаном сердца и правой лодыжечной артерией, вычисляется с помощью ФКГ сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и правую голень; 2) L-CAVI: CAVI между клапаном сердца и левой лодыжечной артерией, вычисляется во время проведения исследования с использованием сфигмоманометра с помощью ФКГ сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и левую голень (Таблица 11).

Таблица 11 – Референсные значения индекса CAVI

Норма	Пограничное значение	Выраженный атеросклероз
CAVI < 9,0	8,0 > CAVI < 9,0	CAVI > 9,0

Система VaSera VS-1500N позволяет оценивать ВР-баланс - двумерное графическое изображение АД на плечах и голени, что дает возможность легко представить баланс АД между верхними и нижними конечностями и диагностировать стеноз или закупорку артерий нижних конечностей. Измеряемый индекс ABI (лодыжечно-плечевой индекс) отражает степень стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей в результате атеросклероза (Таблица 12).

Таблица 12 – Референсные значения индекса ABI

Норма	Пограничное (сомнительное) значение	Заболевание артерий легкой и средней степени	Тяжелое заболевания периферических артерий
1,00 > ABI < 1,29	0,91 > ABI < 0,99	0,41 > ABI < 0,89	ABI < 0,4

Всем пациентам в динамике было выполнено ультразвуковое обследование органов брюшной полости на аппарате «LOGIQS6» к.м.н. Дворяковской Г.М. в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости оценивались следующие параметры: эхоструктура печени, ее размеры, контур, характер сосудистого рисунка, состояние

желчевыводящей системы, размеры и структура поджелудочной железы, селезенки, диаметр крупных сосудов – портальной и селезеночной вен; при ультразвуковом исследовании щитовидной железы – эхоструктура обеих долей щитовидной железы, перешеек, их размеры, кровоток, лимфоузлы. Также при помощи УЗИ-аппарата проводилось определение толщины КИМ ОСА. Артерии человека представляют собой трехслойную структуру, состоящую из интимы, меди и адвентиции, между которыми располагаются внутренняя и наружная эластические мембраны. Ультразвуковое изображение структур артериальной стенки основано на различии акустической плотности тканей артериальной стенки и отражении УЗ-луча от поверхности раздела тканей различной УЗ-плотности. Изображение задней (дальней от датчика) стенки в норме представлено двумя эхопозитивными линиями, разделенными эхонегативной полосой. Верхний край первой эхопозитивной линии гистологически соответствует границе раздела просвет сосуда - интима, верхний край второй эхопозитивной линии соответствует границе меди и адвентиции, толщина комплекса интима-медиа дальней стенки может быть измерена как расстояние между верхними границами первого и второго слоев изображения.

Денситометрия выполнена детям в возрасте более 5 лет и ростом более 100 см в стандартном режиме на аппарате STRATOS (DMS, Франция).

Катамнестическое наблюдение. В исследование были включены пациенты до 18 лет с определенной и вероятной геСГХС, диагностированной с использованием критериев Саймона Брума. Все пациенты посредством телефонного контакта ежегодно приглашались на повторную госпитализацию с целью оценки эффективности проводимой терапии и возможной коррекции лечения. При невозможности повторной госпитализации проводилось телефонное интервью или дети с их законными представителями приходили на очную консультацию.

21 пациенту с СГХС при повторной госпитализации в клинике предложено заполнить специально разработанной анкеты с целью оценки приверженности рекомендациям по изменению образа жизни.

При отсутствии эффекта от диетотерапии в течение 6 месяцев, тяжести

отягощенного семейного анамнеза по ранним ССЗ или при наличии признаков атеросклероза в магистральных, сонных или каротидных артерий, 13 детям в возрасте старше 8 лет с установленным диагнозом СГХС с согласия родителей назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином в минимальной дозе 10 мг/сут под контролем переносимости.

Общее количество выполненных лабораторно-инструментальных обследований представлено в Таблице 13.

Таблица 13 – Методы исследования детей, вошедших в проспективное исследование (n=201)

Метод исследования	Количество исследований
Общий анализ крови	201
Биохимический анализ крови	201
Маркеры-предикторы развития ССЗ	201
Витамины	201
Гормоны	201
Молекулярно-генетическое обследование на наследственные панкреатиты	98
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, КИМ	201
Оценка фактического рациона питания	201
Биоимпеданометрия	201
Основной обмен	201
Эластография печени	201
Сфигмография	172
Денситометрия	172

2.4 Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Office Excel, а также программы Statistica v10.0 Stat Soft Inc. for Windows (США). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ25; UQ75]. Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных показателей. Уровень различий считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Проверка выборок на соответствие закону нормального распределения проводилась одновыборочным критерием Колмогорова-Смирнова. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей. Для оценки статистической значимости различий между группами определялись следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы – метод Манна-Уитни; количественные показатели, связанные группы (до и после лечения) – критерий Вилкоксона; качественные показатели, две независимые группы – метод хи-квадрат, двусторонний критерий Фишера. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$, при сравнении трех и более групп применялась поправка Бонферрони.

Коэффициент корреляции оценивался по трем характеристикам: направлению (прямая и обратная), силе (сильная, средней силы и слабая) и достоверности (достоверная и недостоверная). Оценка силы взаимосвязи между признаками определялась числовым значением коэффициента корреляции.

Для вычисления уровня сопутствующей патологии (интенсивный показатель) использовалось число случаев заболеваний у обследованного контингента. Показатель вычислялся на 100 обследованных детей. Уровень сопутствующей патологии (X) определялся по следующей формуле:

$$X = N / n \times 100$$
, где N – число случаев выявленных сопутствующих заболеваний, а n – число обследованных детей

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-лабораторная характеристика детей гиперхолестеринемией

3.1.1 Клиническая характеристика детей с гиперхолестеринемией

Группа детей с СГХС (группа 1) и группа условно здоровых детей (группа 3) сопоставимы по возрасту ($p=0,249$) и показателям физического развития (ФР): $p=0,487$ для SDS роста (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты антропометрии детей ($n=188$), Me [LQ25; UQ75]

Показатели	Группа					p
	1 (n=105)	1A (n=71)	1Б (n=34)	2 (n=43)	3 (n=40)	
SDS роста, см	0,08 [-0,87; 0,69]	0,19 [-0,94; 0,62]	0,23 [-0,83; 0,64]	0,85 [0,10; 1,25]	0,46 [-0,40; 1,10]	$p>0,05$
SDS ИМТ, кг/м ²	0,00 [-0,66; 0,86]	-0,24 [-1,29; 0,99]	-0,25 [-0,89; 0,92]	2,64 [2,03; 2,99]	-0,20 [-0,97; 0,25]	$p^\dagger$

Примечание: $p>0,05$ - статистически значимых различий не получено между группами 1,2,3;
 $p^\dagger$ - статистически значимые различия получены между группами 1 и 2, 2 и 3, группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют

ФР детей с ожирением (группа 2) среднее с избытком массы тела (SDS роста 0,85 [0,20; 1,25], SDS ИМТ 2,64 [2,03; 2,99]). ФР детей без сопутствующей патологии – среднее гармоничное (SDS роста 0,46 [-0,40; -1,10], SDS ИМТ -0,20 [-0,97; 0,25]). Семейный анамнез, клинические данные обследованных детей представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Клиническая характеристика обследованных детей (n=188), n (%)

Показатели	Группа					p
	1 (n=105)	1А (n=71)	1Б (n=34)	2 (n=43)	3 (n=40)	
Отягощенная наследственность по ГХС	97 (92,3)	67 (94,3)	31 (91,5)	16 (37,2)	5 (12,5)	p*
Отягощенная наследственность по развитию ССЗ	67 (63,8)	48 (67,6)	21 (62,1)	6 (13,9)	0	p*
Родственники 1 линии, получающие гиполипидемическую терапию	61 (58,1)	37 (52,1)	21 (61,8)	16 (37,2)	1 (2,5)	p*
Ксантомы, ксантелазмы	1 (0,9)	1 (1,4)	0	0	0	p*

Примечание: p* - статистически значимые различия получены между группами 1,2,3

Наследственность по ГХС у родственников 1 (родители) и 2 линии (родные братья и сестры, бабушки и дедушки) родства отягощена у 97 (92,3%) пациентов с СГХС, у 16 (37,2%) детей с ожирением, 5 условно здоровых детей (12,5%); по развитию ССЗ – у 67 (63,8%) пациентов с СГХС и 6 (13,9%) с ожирением. Возраст возникновения ССЗ впервые у родственников с СГХС гораздо моложе по сравнению с родственниками детей с ожирением и составил 43,5 [37,0; 54,0] лет и 62,5 [55,0; 69,0] лет, соответственно ($p < 0,05$). У 29 (27,6%) родственников пациентов с СГХС возникали повторно сердечно-сосудистые события, при этом у 9 (31,0%) родственников умерли в результате инсульта или инфаркта. Гиполипидемическую терапию получал каждый 2 родственник пациентов с СГХС, каждый 3 родственник пациентов с ожирением. Курение, как дополнительный фактор риска развития ССЗ, встречались у 3 детей с ожирением.

Одними из клинических признаков нарушений липидного обмена являются утолщения сухожилий, желтоватые бляшки (ксантомы и ксантелазмы), липоидная дуга роговицы [46]. При клиническом осмотре детей с СГХС, включенных в

исследование, у 1 ребенка (0,9%) в возрасте 12 лет выявлена единичная ксантелазма в области верхнего века правого глаза. У детей с ожирением и условно здоровых детей вышеуказанных клинически видимых отложений ХС не выявлено ни у одного человека. Полученные данные свидетельствует о том, что признаки, характерные для клинической картины повышенного ХС у взрослых, практически не встречаются у детей. Пальпаторные размеры печени и селезенки находились в пределах возрастной нормы у пациентов из 1-3 групп.

Мы проанализировали данные семейного анамнеза с целью уточнения наследственного генеза нарушений липидного обмена (Рисунок 3).

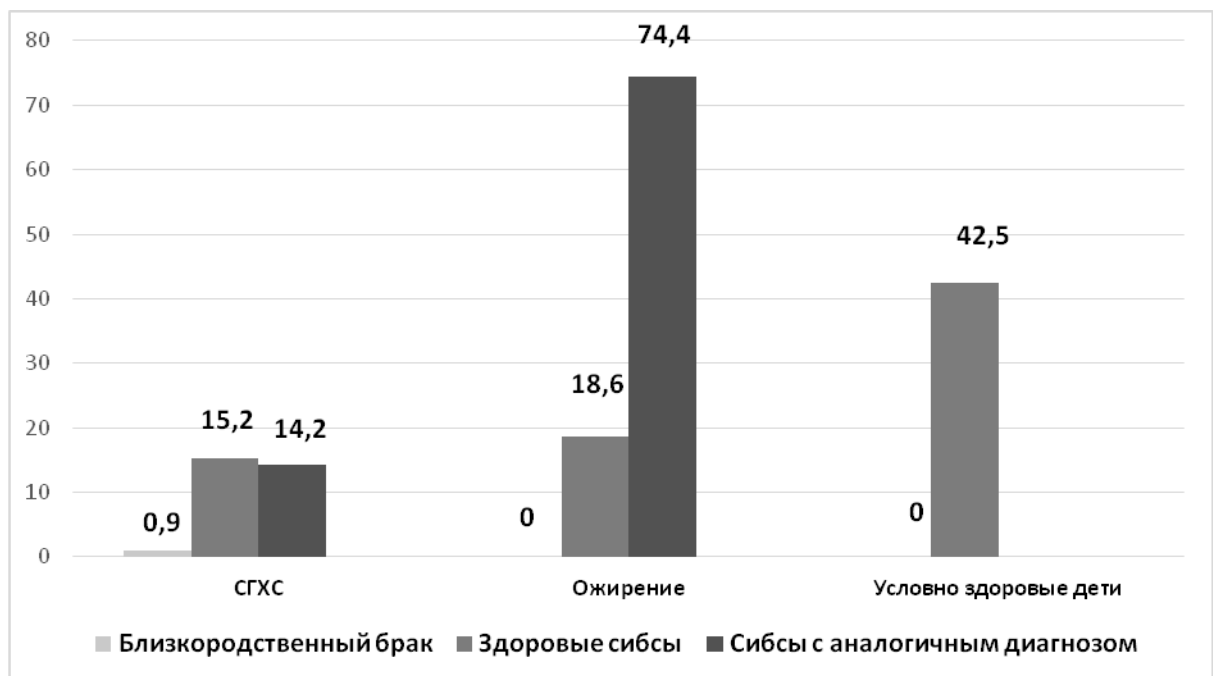


Рисунок 3 – Частота отягощенной наследственности у обследованных детей (n=188), %

Из рисунка видно, что родственный брак зарегистрирован у родителей у 1 ребенка (0,9%). У всех детей с ожирением и условно здоровых детей, включенных в исследование, родители не состояли в кровнородственном браке. У 15 (14,2%) детей с СГХС имеются в семья братья и сестры с подтвержденной СГХС, у одного ребенка с СГХС у полусибса установлен и подтвержден генетически диагноз дефицит лизосомной кислой липазы. Анализ семейного анамнеза детей с

ожирением выявил большую долю (74,4%, $n=32$) наличия в семье братьев и/или сестер с ожирением, что, вероятнее всего, обусловлено особенностями пищевых привычек в семье и определенной наследственной предрасположенностью. Сибсы 16 (15,2%) детей с СГХС были здоровыми. У 31 (29,5%) детей с СГХС не было братьев или сестер, а у 43 (40,9%) – липидный профиль не исследовался.

Большинство обследованных детей во всех группах рождены от самостоятельных родов в срок. Частота оперативных родов путем кесарева сечения составила 21,9% у детей с СГХС ($n=23$), 25,5% у пациентов с ожирением ($n=11$), у 17,5% условно здоровых детей ($n=7$). Преждевременными (на 32-36 неделе гестации) роды были у 2 родителей детей с СГХС.

Нами проанализированы обстоятельства, при которых у детей с СГХС, был впервые исследован липидный профиль (Рисунок 4).

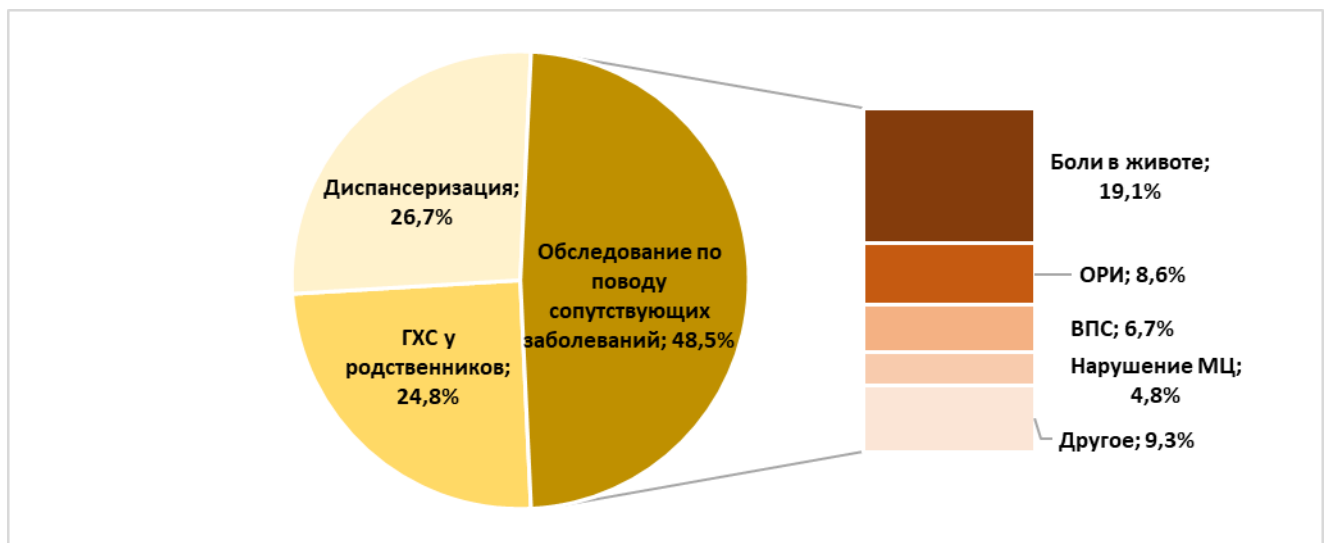


Рисунок 4 – Поводы для изучения уровня ХС у детей с СГХС ($n=105$), %

У 79 (75,2%) детей с СГХС повышение уровня ХС в сыворотке крови выявлено случайно: у 28 (26,7%) – при углубленном диспансерном обследовании или самостоятельному желанию родителей, у 51 (48,5%) ребенка – при комплексном обследовании по поводу сопутствующих заболеваний, из которых первое место занимают боли в животе и нарушение характера стула (19,1%, $n=20$). Только у 26 (24,8%) детей с СГХС поводом для первичного исследования

показателей липидного профиля явиласьотягощенность семейного анамнеза по ГХС, при этом ГХС отмечалась у родителей 18 детей, а 8 детей обследованы в связи с ГХС у сибса. Липидный профиль детям с ожирением исследованы в связи с наличием жалоб на повышенный аппетит, избыточную массу тела и снижение переносимости физических нагрузок.

Мы оценили структуру сопутствующей патологии у детей и выявили, что наиболее частыми сопутствующими диагнозами у всех пациентов, включенных в исследование, были заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), на втором месте встречались эндокринные заболевания (в том числе нарушения менструального цикла), на третьем – пищевая аллергия.

Доля детей с СГХС, имеющих сопутствующую патологию, составила 95,6%. При этом частота выявления сопутствующей патологии составил 3,5 случая заболеваний на 1 ребенка с СГХС, 3,1 случая заболеваний на 1 ребенка с ожирением (Таблица 16).

Таблица 16 – Сопутствующая патология у обследованных детей (количество случаев заболевания на 1 ребенка), $M \pm m$

Сопутствующая патология	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
Заболевания органов ЖКТ	1,8 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1	-
Болезни эндокринной системы	1,5 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	-
Пищевая аллергия	0,08 $\pm$ 0,004	-	-

Анализ полученных данных выявил, что заболевания органов ЖКТ и эндокринные патологии встречались приблизительно в 2 раза чаще у детей с СГХС и ожирением по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$).

Среди заболеваний ЖКТ ведущими нарушениями являлись функциональные нарушения в виде дисфункции билиарного тракта. Реже встречались такие заболевания, как хронический гастродуоденит, желчнокаменная болезнь, острый панкреатит, синдром Жильбера.

Диагноз СГХС подтвержден у 71 ребенка методом молекулярно-генетического анализа (Рисунок 5).

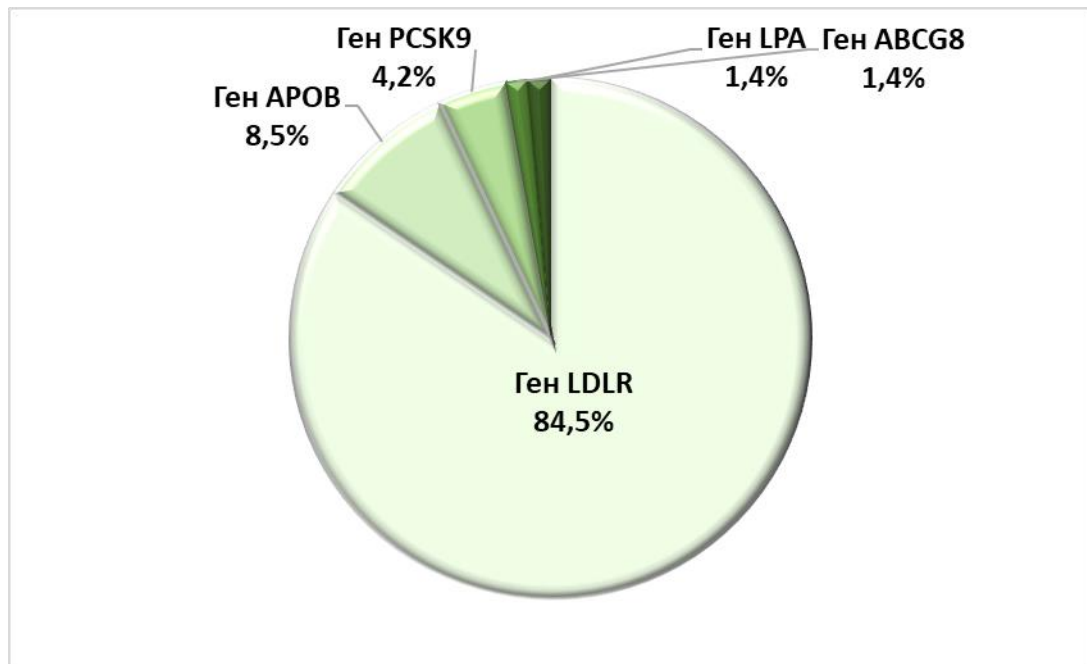


Рисунок 5 – Распределение мутаций в генах, ответственных за развитие СГХС у пациентов с определенной СГХС (n=71), %

Частота выявления патогенных мутаций составила: 84,5% (n=60) мутации обнаружены в гене *LDLR*, в 8,5% случаев – в гене *APOB* (n=6), в 4,2% – в гене *PCSK9* (n=3) и 1,4% (n=1) – в гене *ABCG8* и гене *LPA*. У 1 ребенка обнаружено две мутации в гене *LDLR*: 1 патогенная и 1 с неясным клиническим значением. Также у 1 ребенка выявлены в гене *LDLR* одна патогенная мутация и в гене *PCSK9* одна мутация с неясным клиническим значением. Однако несмотря на наличие у каждого из детей двух мутаций в генах, ответственных за СГХС, клиническая картина обоих детей соответствовала геСГХС, что позволило выделить детей с положительными генетическими исследованиями в группу «определенная» СГХС. Все найденные у детей из 1 группы мутации были валидизированы и выявлены у одного из родителей. У 27 (25,7%) детей с СГХС не обнаружено патогенных мутаций при исследовании 60 генов, ответственных за развитие наследственной ГХС.

Среди мутаций в гене *LDLR* у 16,7% пациентов с СГХС выявлена мутация 1775G>A (n=10), у 6,7% – мутация 798 T>A (n=4). У 2 детей с мутациями в гене *PSCK9* обнаружена мутация с.203dupG. У половины детей с СГХС с нарушением работы гена *APOB* (n=3) есть мутация 10580 G>A. Остальные мутации встречаются у обследованных пациентов по 1 разу.

Клинический случай

Ниже представлены истории заболевания 2 детей с СГХС из одной семьи (сестра и брат), наблюдавшихся в клинике в течение 4 лет.

У девочки А., 8 лет при обследовании по поводу абдоминалгии впервые выявлено повышение ХС до 7,4 ммоль/л за счет ЛПНП (6,2 ммоль/л), в связи с чем ее брату Мальчику И., 5 лет проведено обследование: ХС 5,9 ммоль/л, ЛПНП 4,3 ммоль/л. Ранний анамнез обоих детей без особенностей. Наследственностьотягощена по ГХС (Рисунок 6).

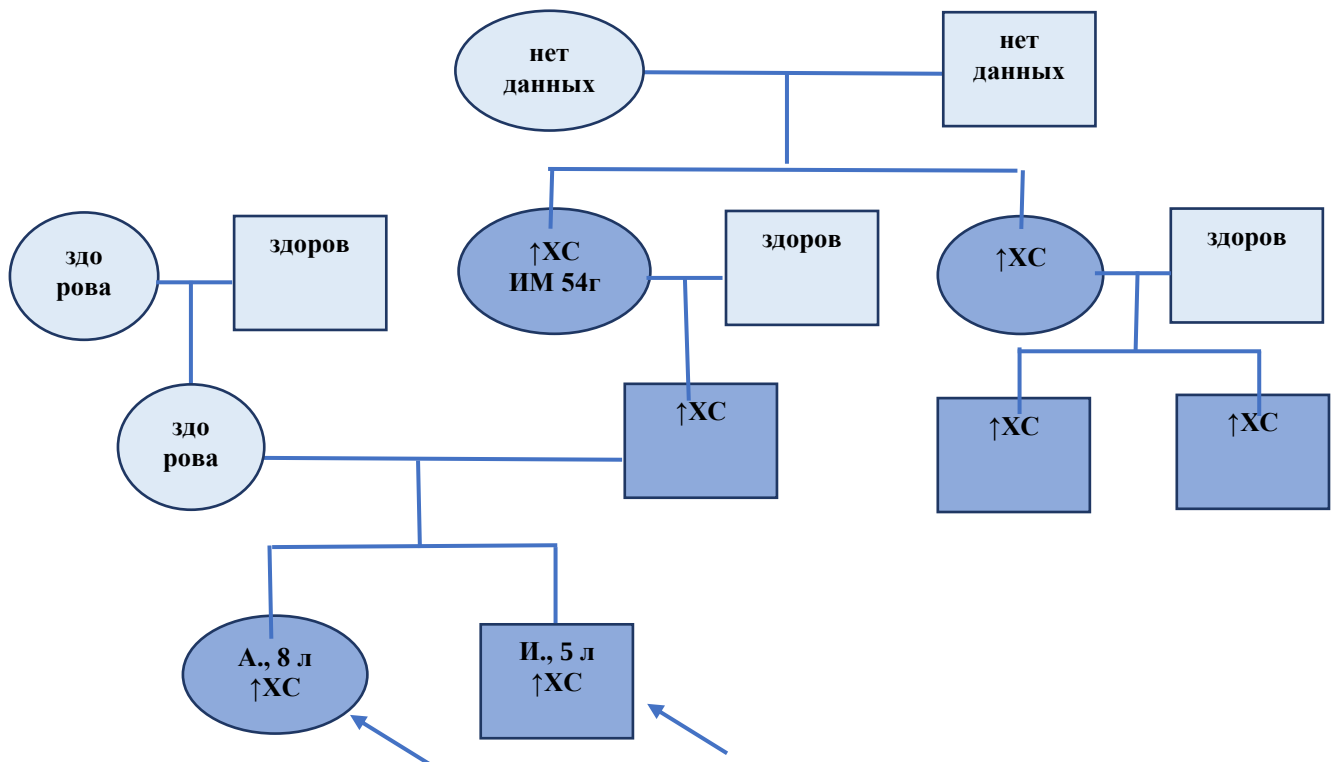


Рисунок 6 – Генеалогическое древо семьи с СГХС

При первой госпитализации девочки в отделение: масса тела 26,5кг, рост 143см. ИМТ 13кг/м². Z-score ИМТ -3,05. Z-score роста -0,94. Физическое

развитие среднее, тяжелый дефицит массы тела. Аппетит снижен, крайне избирательный. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые, ксантомы и ксантелазмы не определяются. ЧСС 78 уд. в мин. АД 104/65 мм рт.ст. Тоны сердца звучные, ритмичные. Язык слегка обложен. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме. При обследовании $\uparrow$ ХС (7,43 ммоль/л) и ЛПНП (5,78 ммоль/л), недостаточность витамина D (25,2 нг/мл). УЗ-признаки диффузных изменений печени, дисфункции билиарного тракта. F0 по Metavir. Z-score минеральной плотности костной ткани -2,4, что ниже возрастной нормы на 29%. По данным сфигмографии индекс САVI с обеих сторон в норме и составил 5,1 справа и 4,9 слева, выявлено снижение индекса АВI справа и слева до 0,85, что расценивается как наличие легкого поражения периферических артерий. Анализ фактического рациона питания выявил несбалансированный гипокалорийный рацион за счет повышенного потребления белков, жиров, ХС и дефицита углеводного компонента. В питании преобладали продукты, богатые легкоусвояемыми углеводами, насыщенными жирами. Среднесуточное потребление ХС было выше рекомендованных 200 мг/сут.

Таким образом, на основании семейного анамнеза, результатов комплексного клинико-лабораторного обследования установлен диагноз «вероятная» СГХС. По результатам молекулярно-генетического обследования выявлена патогенная мутация с.1775G>A (p.G592E) в 12-м экзоне гена LDLR в гетерозиготной форме. Учитывая выявленные изменения пищевого статуса, отсутствие изменений сосудов на I этапе, девочке был скорректирован рацион с ограничением насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов. В ходе дальнейшего наблюдения в связи с сохранением ГХС на фоне диеты, девочке был назначен аторвастатин в возрасте 9,5 лет в дозе 10 мг/сут с положительным эффектом в виде снижения ХС и ЛПНП до целевых значений (4,5 ммоль/л и 3,1 ммоль/л, соответственно) через 1 месяц после старта терапии.

При осмотре мальчика И.: вес 30,5кг. Рост 131см. ИМТ 17,8кг/м². Z-score ИМТ +1,16. Z-score роста +0,62. Физическое развитие среднее, избыточная

масса тела. Аппетит повышен. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые, ксантомы и ксантелазмы не определяются. Толщина КИМ ОСА составила 0,5мм с обеих сторон, гемодинамически значимых нарушений кровотока не выявлено. Анализ фактического рациона питания выявил несбалансированность рациона преимущественно за счет повышенного потребления насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов, среднесуточное потребление ХС – 400 мг/сут. Мальчику были даны рекомендации по коррекции рациона питания. Однако в связи с отсутствием комплаентности к диетотерапии в течение нескольких лет, а также наличием дополнительных факторов риска (мужской пол, избыточная масса тела), мальчику в возрасте 10 лет была назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут с достижением целевых значений ЛПНП. Однако после нормализации показателей ХС и ЛПНП гиполипидемическая терапия принималась нерегулярно, что сопровождалось вновь повышением данных показателей (Рисунок 7-8).

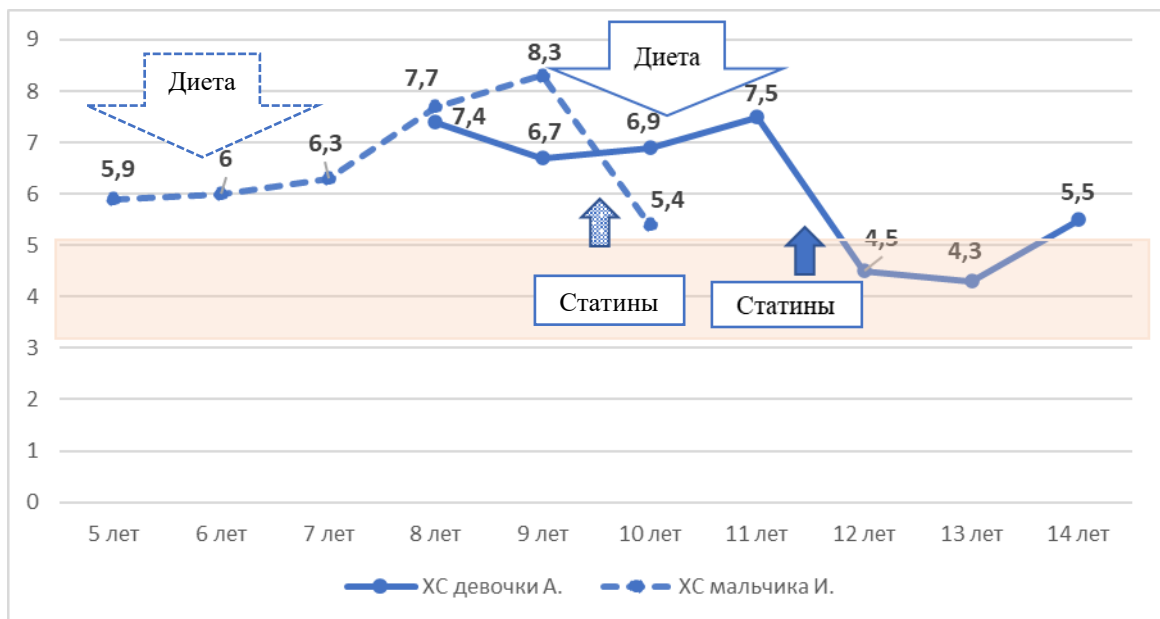


Рисунок 7 – Динамика ХС на фоне диетотерапии и приема статинов (ммоль/л) у обеих детей

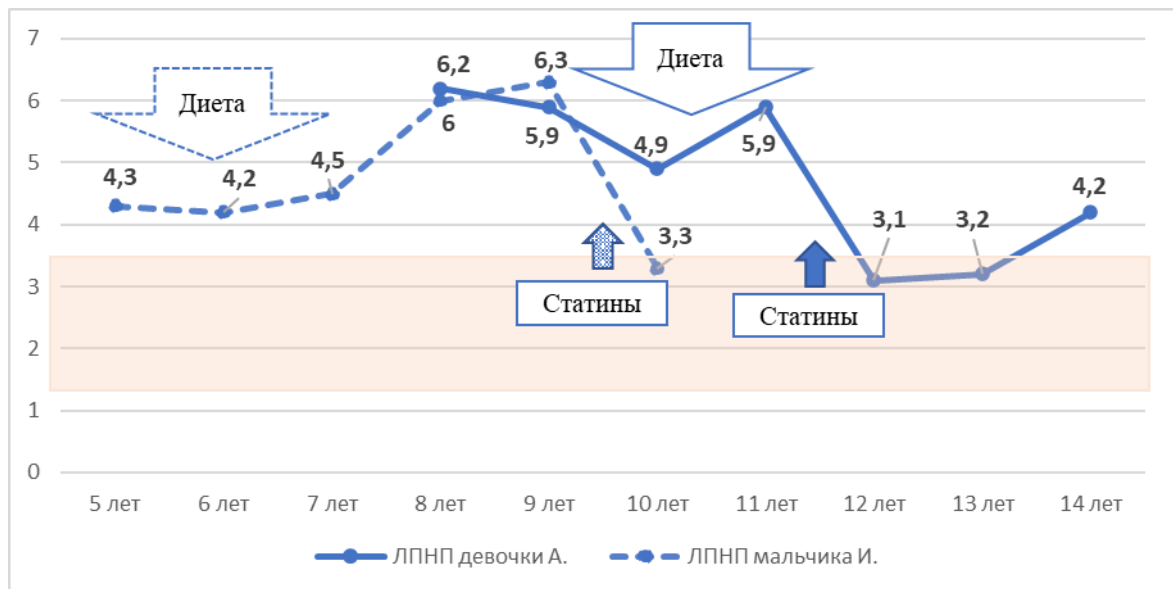


Рисунок 8 – Динамика ЛПНП на фоне диетотерапии и приема статинов (ммоль/л) у обоих детей

Представленные клинические наблюдения демонстрируют необходимость исследования липидного профиля всем пациентам с отягощенным семейным анамнезом по ГХС и ранними ССЗ, проведение каскадного скрининга родственников в случае подозрения на СГХС для своевременного выявления заболевания и своевременного назначения необходимого лечения.

3.1.2 Результаты лабораторно-инструментального обследования детей с гиперхолестеринемией

Исходно гиперхолестеринемия выявлена у всех детей с СГХС и ожирением. Медианы ХС по возрастам представлены в Таблице 17.

Статистически значимых различий между уровнями ХС, ЛПНП и ЛПВП в зависимости от возраста не выявлено ни в одной из групп. В связи с этим анализ результатов лабораторно-инструментальных обследований проводился в рассматриваемых группах не зависимо от возраста детей (Таблица 18).

Таблица 17 – Основные показатели липидограммы у обследованных детей в зависимости от возраста (n=188), Me [LQ25; UQ75], p>0,05

Показатели		ХС, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	КА
Группа 1	0-2г 11м	7,1 [6,4; 7,2]	1,4 [1,2; 1,8]	5,4 [4,4; 5,9]	3,7 [2,7; 5,4]
	3-6л 11м	6,8 [6,5; 7,8]	1,7 [1,4; 2,4]	5,1 [4,7; 6,7]	3,3 [1,8; 4,5]
	7-11л 11м	7,4 [6,5; 8,4]	1,6 [1,2; 1,8]	5,9 [4,5; 6,6]	3,9 [2,9; 5,2]
	12-17л 11м	7,5 [5,9; 8,9]	1,6 [1,4; 1,9]	5,1 [3,9; 7,2]	3,4 [2,7; 4,9]
Группа 2	3-6л 11м	5,7 [5,5; 5,9]	1,2 [0,9; 1,4]	3,8 [3,5; 4,2]	2,6 [2,3; 3,2]
	7-11л 11м	5,9 [5,4; 6,2]	1,1 [0,9; 1,3]	3,9 [3,9; 4,6]	2,8 [1,9; 3,4]
	12-17л 11м	6,1 [5,5; 6,4]	1,1 [0,8; 1,3]	4,0 [4,1; 4,6]	2,7 [2,1; 3,3]
Группа 3	3-6л 11м	4,3 [2,9; 5,2]	1,2 [1,1; 1,5]	2,3 [1,9; 2,8]	0,8 [0,7; 1,1]
	7-11л 11м	4,3 [3,5; 4,9]	1,3 [1,1; 1,6]	2,7 [2,1; 3,3]	0,9 [0,8; 1,1]
	12-17л 11м	4,0 [3,5; 4,2]	1,3 [1,0; 1,5]	2,5 [2,1; 2,7]	0,9 [0,7; 1,1]

Таблица 18 – Показатели липидного профиля у обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Показатели	Норма	Группа			p
		1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
ХС, ммоль/л	3,2-5,2	7,05 [6,26; 7,96]	5,78 [5,48; 5,92]	4,13 [3,54; 4,68]	p*
ЛПНП, ммоль/л	1,5-3,8	5,44 [4,51; 6,52]	3,8 [3,57; 4,18]	2,19 [1,76; 2,81]	p*
ЛПВП, ммоль/л	0,9-2	1,40 [1,10; 1,60]	1,02 [0,87; 1,25]	1,30 [1,10; 1,46]	p†
ТГ, ммоль/л	0,1-1,7	0,68 [0,57; 0,79]	1,23 [0,96; 1,37]	0,67 [0,57; 0,90]	p†
ЛПОНП, ммоль/л	0,26-1,04	0,37 [0,29; 0,45]	0,56 [0,38; 0,67]	0,37 [0,34; 0,47]	p>0,05
КА	<3	3,07 [2,53; 4,63]	3,91 [3,29; 4,84]	2,23 [1,82; 2,81]	p*
АпоА, г/л	1,1-1,8	1,63 [1,42; 1,75]	1,19 [1,08; 1,37]	1,46 [1,20; 1,61]	p†
АпоВ, г/л	0,6-1,8	1,36 [1,06; 1,76]	1,26 [0,98; 1,42]	0,87 [0,80; 0,91]	p*

Примечания: p* - статически значимые различия получены между всеми группами;

p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют.

Согласно классификации гиперлипидемий по Фредриксону у всех детей из 1 группы, а также 35 (81,4%) детей из 2 группы регистрировался IIa тип гиперлипидемии (повышение ХС за счет ЛПНП). Медиана уровня ХС в сыворотке крови всех детей из 1 группы при первичном обследовании в отделении составила 7,05 [6,26; 7,96] ммоль/л за счет повышения ЛПНП – 5,44 [4,51; 6,52] ммоль/л. Статистически значимой разницы между детьми с «определенной» и с «вероятной» СГХС не выявлено. Пограничный уровень ХС (5,2-6,1 ммоль/л) выявлен у 15 (14,3%) детей с СГХС и 35 (81,4%) детей с ожирением и ГХС (n=35). У 90 (85,7%) детей из 1 группы и 8 (18,6%) из группы 2 зарегистрирована высокая концентрация ХС (>6,2 ммоль/л). Медиана ХС у детей с ожирением (группа 2) была достоверно ниже по сравнению с группой СГХС ($p<0,05$). В группе 3 медианы уровней ХС и ЛПНП находились в пределах нормальных значений. Частота снижения ЛПВП (0,9 ммоль/л и менее) встречалась у детей с ожирением статистически значимо выше по сравнению с детьми с СГХС (37,2%/7,6%), а показатели ЛПВП выше 2 ммоль/л были у 17 (16,2%) обследованных детей с СГХС. Значения ЛПВП выше референсных значений не были зарегистрированы ни у одного ребенка из 2 группы. Уровень ЛПВП в сыворотке крови ниже нормы имел 1 (2,5%) условно здоровый ребенок, у остальных условно здоровых детей показатели ЛПВП были в пределах референсных значений. Повышение КА регистрировалось у 72 (68,6%) обследованных ребенка с СГХС и у 37 (86%) детей с ожирением. Медиана КА у детей из группы сравнения соответствовала референсным значениям. ГТГ обнаружена у 2 (1,9%) детей с СГХС и у 8 (18,6%) детей, страдающих ожирением. У всех условно здоровых детей концентрация ТГ в сыворотке крови была в пределах референсных значений. Медиана апоВ у условно здоровых детей в 1,5 раза и 2 ниже по сравнению со значениями концентрации апоВ у детей из 1 и 2 групп, соответственно ($p<0,05$). Наиболее высокие уровни ХС определялись у детей с мутацией в гене *LDLR* и в гене *PSCK9* и составили 7,93 [6,76; 8,77] ммоль/л и 7,21 [7,10; 7,39] ммоль/л, соответственно. У пациентов с мутациями в гене *АРОВ* были несколько ниже – 6,56 [6,38; 6,74] ммоль/л ($p>0,05$).

Нами проведен сравнительный анализ основных показателей липидограммы у мальчиков и девочек с СГХС (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели липидного профиля у детей с СГХС в зависимости от пола (n=105), Me [LQ25; UQ75]

Показатели	Мальчики, n=51	Девочки, n=53	p
ХС, ммоль/л	7,06 [6,48; 8,01]	6,94 [5,97; 8,50]	0,94
ЛПВП, ммоль/л	1,67 [1,38; 1,97]	1,47 [1,10; 1,67]	0,13
ЛПНП, ммоль/л	5,49 [4,50; 6,60]	5,39 [4,18; 6,46]	0,75
ТГ, ммоль/л	0,68 [0,57; 0,94]	0,69 [0,55; 0,85]	0,84

Статистически значимой разницы между уровнем ХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ у детей с СГХС разного пола не выявлено.

Коэффициент корреляции, вычисленный между основными показателями липидограммы и белками переносчиками, представлен в Таблице 20.

Таблица 20 – Корреляционная взаимосвязь между ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ и АпоА, АпоВ у обследованных детей (n=188)

Показатели	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
Хс и АпоА	$r=+0,223, p>0,05$	$r=+0,214, p>0,05$	$r=+0,291, p>0,05$
ХС и АпоВ	$r=+0,696, p<0,05$	$r=+0,621, p<0,05$	$r=+0,486, p<0,05$
ЛПНП и АпоА	$r=+0,065, p>0,05$	$r=-0,035, p>0,05$	$r=+0,419, p>0,05$
ЛПНП и АпоВ	$r=+0,691, p<0,05$	$r=+0,801, p<0,05$	$r=+0,372, p>0,05$
ЛПВП и АпоА	$r=+0,747, p<0,05$	$r=+0,598, p<0,05$	$r=+0,725, p<0,05$
ЛПВП и АпоВ	$r=+0,092, p>0,05$	$r=-0,302, p>0,05$	$r=+0,123, p>0,05$
ТГ и АпоА	$r=-0,357, p>0,05$	$r=-0,009, p>0,05$	$r=-0,252, p>0,05$
ТГ и АпоВ	$r=+0,292, p>0,05$	$r=+0,569, p<0,05$	$r=-0,019, p>0,05$

У всех обследованных детей выявлена прямая средней силы статистически значимая корреляционная зависимость между концентрациями ХС и апоВ, при этом у детей с СГХС данная зависимость стремится к сильной ($r=0,696, p<0,05$).

Уровень ЛПНП коррелирует с показателем apoB у детей с СГХС и ожирением, при этом наиболее выраженная связь отмечена при ожирении ($r=0,801$, $p<0,05$). Отсутствие корреляционной зависимости ЛПНП и apoB у пациентов из группы сравнения, вероятнее всего, обусловлено у них нормальными значениями ЛПНП. На основании проведенных расчетов обнаружено, что между уровнем ЛПВП и apoA выявлена прямая сильная статистически значимая корреляционная зависимость у детей с СГХС и условно здоровых детей, у детей с ожирением данная корреляционная связь выражена слабее. Уровень ТГ коррелирует с концентрацией apoB (прямая средней силы статистически значимая связь) у детей с ожирением, при этом у детей с СГХС и условно здоровых детей корреляционная зависимость отсутствует. Возможно, это объясняется тем, что при ожирении повышение уровня ТГ происходит преимущественно за счет повышения концентрации ЛПОНП, переносчиком которого является apoB.

При назначении гиполипидемической терапии для детей с СГХС препаратом выбора являются статины, к побочным эффектам которых относятся миопатия и рабдомиолиз. Всем детям при первичном обращении исследовался уровень КФК и КФК-МВ. В ходе обследования выявлено повышение концентрации КФК до 4 норм и КФК-МВ до 3 норм у 1 ребенка с СГХС (при контроле показателя через 2 дня – уровень КФК нормализовался). У 1 ребенка с ожирением повышено КФК до 2 норм. Выявленные изменения требуют дальнейшего контроля данных показателей с учетом физической активности.

В настоящее время имеются данные о наличии общих морфологических процессов для АС и остеопороза таких как хроническое воспаление, оксидативный стресс, дефицит витаминов D, K и др. [128]. В качестве оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена и содержания электролитов исследовался уровень K, Na, Cl, Ca, P в сыворотке крови (Таблица 21).

Таблица 21 – Содержание микроэлементов (K, Na, Cl, Ca, P) в сыворотке крови обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75], p>0,05

Микроэлементы	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
K	4,3 [3,9; 4,6]	4,2 [3,8; 4,5]	4,1 [3,9; 4,4]
Na	137,0 [134,0; 141,0]	136,0 [133,0; 139,0]	138,0 [135,0; 142,0]
Cl	98,6 [96,7; 101,2]	99,3 [97,1; 102,3]	99,1 [96,7; 101,9]
Ca	2,34 [2,21; 2,47]	2,41 [2,32; 2,49]	2,37 [2,29; 2,48]
P	1,56 [1,32; 1,72]	1,62 [1,38; 1,79]	1,54 [1,41; 1,67]

Изучение содержания электролитов у детей из всех групп не выявил каких-либо отклонений, у всех пациентов, включенных в исследование, показатели были в пределах референсных значений. Одной из причин вторичной ГХС является гипофункция щитовидной железы [32]. С целью исключения дополнительных факторов ГХС всем детям определялись гормоны щитовидной железы (Таблица 22).

Таблица 22. Показатели тиреоидного профиля у обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75], p>0,05

Показатели	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
ТТГ, мкМЕ/мл	2,74 [1,83; 3,15]	2,86 [1,44; 3,24]	2,47 [1,24; 3,15]
Т4св, пмоль/л	15,8 [12,7; 18,4]	16,1 [13,2; 19,2]	15,5 [12,2; 18,1]
Т3св, пмоль/л	6,6 [4,1; 7,1]	7,2 [4,7; 7,9]	6,9 [4,3; 7,7]

Из таблицы 22 видно, что медианы ТТГ, Т4св и Т3св находились в пределах нормы у всех обследованных детей. Все пациенты, включенных в исследование, имели нормальные уровни гормонов щитовидной железы. АТ к ТПО и АТ к ТГ находились также в пределах нормы у данных пациентов.

Нами проведен анализ основных маркеров-предикторов развития ССЗ (Таблица 23)

Таблица 23 – Показатели биохимического анализа крови у обследованных (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Показатели	Норма	Группа			p
		1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
Гомоцистеин, мкмоль/л	5-12	6,4 [4,4; 7,9]	7,6 [5,7; 9,0]	6,9 [6,4; 8,8]	p>0,05
Липопротеин (а), г/л	<0,3	0,16 [0,05; 0,62]	0,12 [0,07; 0,67]	0,08 [0,06; 0,19]	p†
Адипонектин, мкг/мл	1,9-17	13,0 [10,5; 22,8]	11,9 [8,9; 16,9]	13,4 [9,1; 17,4]	p>0,05
Лептин, нг/мл	3,6-11	0,9 [0,4; 3,0]	10,4 [6,5; 25,3]	5,3 [4,4; 9,4]	p*

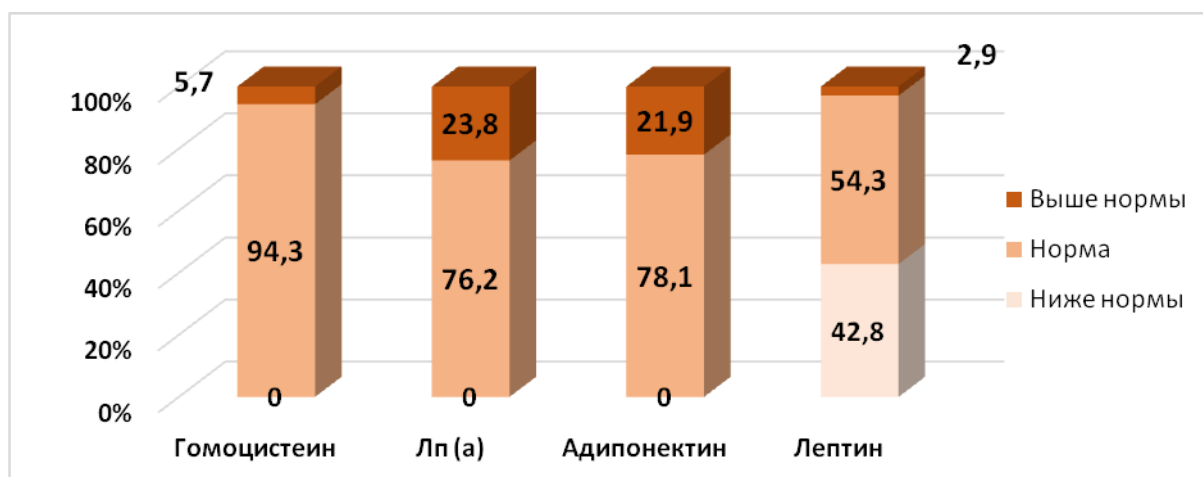
Примечания: p>0,05 - статически значимых различий между группами не выявлено;

p* - статически значимые различия получены между всеми группами (1,2,3);

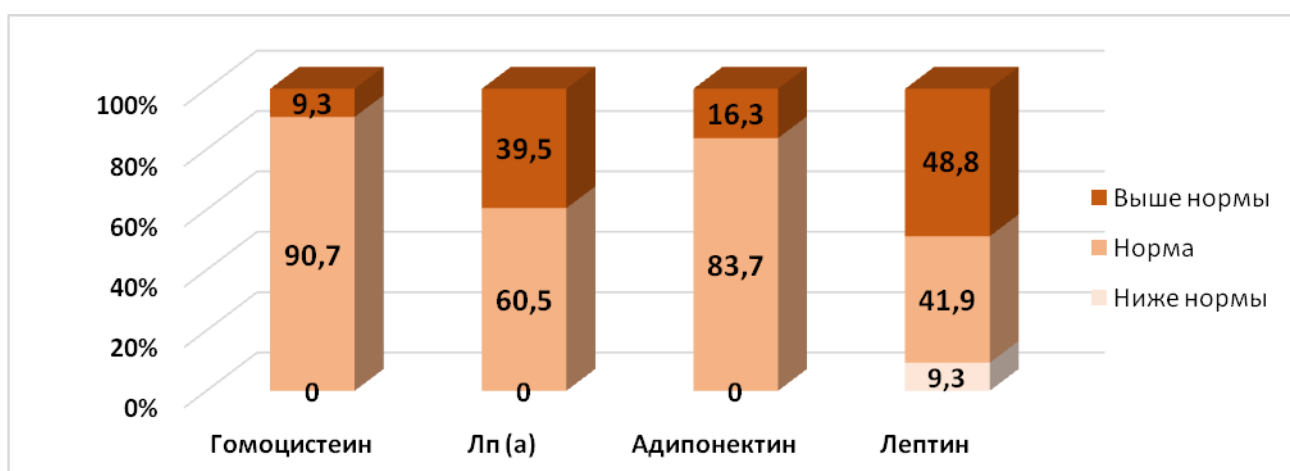
p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 3, 2 и 3), группы 1 и 2 статически значимых различий не имеют.

Статистически значимые различия между уровнем гомоцистеина и адипонектина отсутствуют во всех группах. Медианы повышенной концентрации гомоцистеина не различались между группами 1, 2 и составили 13,9 [12,5; 15,8], 13,2 [12,6; 15,4], соответственно. Медиана концентрации лп (а) у детей с СГХС ожирением с ГХС не имеют статистически значимых различий. Медиана повышенного уровня лп (а) была более чем в 2 раза выше по сравнению с нормой у детей с СГХС и ожирением: 0,76 [0,65; 0,93] г/л и 0,71 [0,56; 0,89] г/л, соответственно. Медиана уровня лептина у детей с СГХС регистрировалась ниже нормы, у детей с ожирением имела тенденцию к превышению рекомендованных норм (p<0,05). Для детей с СГХС характерно снижение лептина (медиана сниженной концентрации составила 0,71 [0,31; 2,04] нг/мл), в то время как у пациентов с ожирением чаще встречалось повышение данного показателя (медиана повышенной концентрации составила 25,3 [23,9; 42,7] нг/мл).

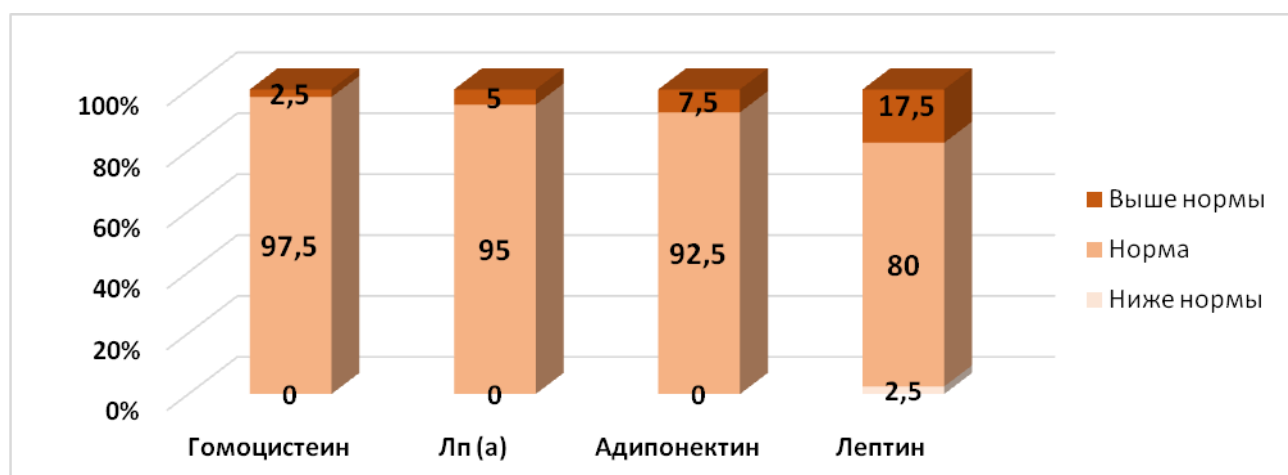
Анализ уровня маркеров-предикторов развития ССЗ в сыворотке крови у обследованных детей представлен на Рисунке 9.



Дети с СГХС (группа 1)



Дети с ожирением (группа 2)



Условно здоровые дети (группа 3)

Рисунок 9 – Концентрация маркеров-предикторов развития ССЗ у детей с СГХС, ожирением, условно здоровых детей (n=188), %

Нормальный уровень гомоцистеина выявлен у 99 (94,3%) детей с СГХС, концентрация лп (а) и адипонектина в норме у 80 (76,2%) и 82 (78,1%) детей с СГХС, соответственно. Уровень лептина находится в пределах референсных значений у каждого 2 ребенка с СГХС, при этом у 45 (42,8%) детей отмечается снижение показателя, у 3 (2,9%) – повышение. У подавляющего большинства пациентов с ожирением маркеры-предикторы развития ССЗ в пределах нормы: у 39 (90,7%) детей – для гомоцистеина, у 26 (60,5%) – для лп (а). У 4 (9,3%) детей с ожирением показатели гомоцистеина находились выше референсных значений, у 17 (39,3%) детей с ожирением – уровень лп (а) был выше нормы. Концентрация адипонектина повышена у 7 (16,3%) детей с ожирением, в то время как уровень лептина повышен почти у каждого второго пациента, страдающим ожирением (n=21, 48,8%). У большинства условно здоровых детей маркеры-предикторы развития ССЗ были в пределах нормы, у 2 (5%) условно здоровых детей уровень липопротеина (а) выше нормы при нормальном уровне гомоцистеина.

С и S – протеины, как показатели дополнительного риска развития ССЗ, исследованы у 23 детей с СГХС, 5 из которых находились на гиполипидемической терапии статинами. Медиана С-протеина составила 100,5 [83; 114] % и S-протеина – 86,9 [69,6; 98,0] %. У 4 (17,3%) детей выявлено снижение С-протеина, что говорит о возрастании у данных пациентов риска развития артериальных и венозных тромбозов различной локализации, в то время как S-протеин у всех детей был в пределах нормы.

Корреляционная зависимость между значениями маркеров-предикторов ССЗ между собой не выявлена ни в одной из групп, так же, как и не выявлено статически значимой связи между уровнями основных показателей липидограммы и адипонектина, лептина, липопротеина (а), гомоцистеина.

Концентрации маркеров-предикторов ССЗ у мальчиков и девочек представлен в Таблице 24.

Таблица 24 – Маркеры-предикторы развития ССЗ в зависимости от пола у детей с СГХС (n=105) и ожирением (n=43), Me [LQ25; UQ75], p>0,05

Показатели	СГХС		Ожирение	
	Мальчики, n=46	Девочки, n=48	Мальчики, n=20	Девочки, n=23
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,1 [4,6; 7,2]	7,0 [4,4; 9,2]	7,1 [5,9; 8,7]	7,6 [6,3; 8,9]
Липопротеин (а), г/л	0,13 [0,05; 0,35]	0,18 [0,06; 0,73]	0,11 [0,06; 0,62]	0,14 [0,08; 0,74]
Адипонектин, мкг/мл	12,6 [9,1; 22,7]	13,7 [11,2; 22,8]	11,9 [8,9; 16,9]	13,4 [9,1; 17,4]
Лептин, нг/мл	0,9 [0,4; 2,7]	0,9 [0,4; 3,5]	11,7 [6,8; 26,5]	10,2 [6,3; 24,2]

Статистически значимой разницы между уровнем маркеров-предикторов ССЗ в зависимости от пола у детей с СГХС и ожирением не выявлено.

Кроме того, нами были проанализированы данные общего и биохимического анализов крови, медианы которых находились в пределах нормы, статистической разницы между группами не выявлено. У 3 (2,8%) детей с СГХС зарегистрирована анемия легкой степени тяжести. У пациентов с ожирением концентрации Hb выше 160 г/л отмечались у 3 (6,9%), снижение Hb не выявлено ни у одного пациента из 2 группы. У всех условно здоровых детей показатели Hb в норме.

Начальным признаком атеросклероза артерий является утолщение ее внутренней стенки, оцениваемой по толщине КИМ ОСА (метод УЗИ). Медиана толщины КИМ составила 0,6 [0,4; 0,6] мм у детей с СГХС, 0,6 [0,5; 0,7] мм у детей с ожирением, и 0,4 [0,3; 0,5] мм – у условно здоровых детей. Нами был проведен анализ толщины КИМ ОСА по возрастам во всех группах (Таблица 25).

Таблица 25 – Медианы толщины КИМ ОСА в зависимости от возраста у обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75]

	Группа									
	1 (n=105)				2 (n=43)			3 (n=40)		
Возраст	<2л 11м	3-6л 11м	7-11л 11м	12- 17л 11м	3-6л 11м	7-11л 11м	12- 17л 11м	3-6л 11м	7-11л 11м	12- 17л 11м
Толщина КИМ, мм	0,3 [0,2; 0,3]	0,5 [0,4; 0,6]	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,6]	0,3 [0,2; 0,4]	0,6 [0,4; 0,7]	0,6 [0,5; 0,8]	0,3 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,4]	0,4 [0,3; 0,5]
p	p*				p**			p>0,05		

Примечания: p>0,05 – статистически значимых различий между группами не выявлено;

p* - статистически значимые различия выявлены между возрастной группой (<2л 11м) и каждой из групп (3-6л 11м, 7-11л 11м, 12-17л 11м). Последние 3 группы – между собой статистически значимых различий не имеют;

p** - статистически значимые различия выявлены между возрастной группой (3-6л 11м) и каждой из групп (7-11л 11м, 12-17л 11м). Последние 2 группы – между собой статистически значимых различий не имеют.

Из таблицы видно, что с возраста 3 лет у детей с СГХС и с 7 лет у детей с ожирением отмечается нарастание толщины КИМ ОСА. При этом толщина КИМ в возрасте от 3 до 7 лет выше у детей с СГХС по сравнению с детьми с ожирением (p<0,05) и условно здоровыми детьми (p<0,05). Толщина КИМ была выше 0,6 мм у 41 (39,0%) пациента с СГХС и 17 (39,5%) – с ожирением.

Нами изучена корреляционная зависимость между толщиной КИМ ОСА и показателями липидного профиля (Таблица 26).

Таблица 26. Коэффициент корреляции между основными показателями липидограммы и толщиной КИМ ОСА у обследованных детей (n=188)

Показатели	Группа			
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	1,2,3 (n=188)
ХС и КИМ	$r=+0,217, p>0,05$	$r=+0,029, p>0,05$	$r=-0,081, p>0,05$	$r=+0,294, p=0,002$
ЛПНП и КИМ	$r=+0,127, p>0,05$	$r=+0,101, p>0,05$	$r=-0,01, p>0,05$	$r=+0,03, p>0,05$
ЛПВП и КИМ	$r=+0,059, p>0,05$	$r=-0,195, p>0,05$	$r=-0,202, p>0,05$	$r=-0,195, p>0,05$
ТГ и КИМ	$r=+0,317, p>0,05$	$r=+0,293, p>0,05$	$r=-0,045, p>0,05$	$r=+0,173, p>0,05$

Обнаружена статистически значимая прямая корреляции слабой силы между значением ХС в сыворотке крови и толщиной КИМ при анализе данного показателя во всех группах.

Также был проведен корреляционный анализ между маркерами-предикторами развития ССЗ и КИМ ОСА (Таблица 27).

Таблица 27 – Коэффициент корреляции между маркерами-предикторами ССЗ и толщиной КИМ ОСА у обследованных детей (n=188)

Показатели	Группа			
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	1,2,3 (n=188)
Гомоцистеин и КИМ	$r=-0,015, p>0,05$	$r=+0,232, p>0,05$	$r=+0,099, p>0,05$	$r=+0,058, p>0,05$
Лп (а) и КИМ	$r=-0,080, p>0,05$	$r=+0,184, p>0,05$	$r=+0,159, p>0,05$	$r=+0,139, p>0,05$
Адипонектин и КИМ	$r=-0,284, p>0,05$	$r=-0,236, p>0,05$	$r=-0,399, p>0,05$	$r=-0,123, p>0,05$
Лептин и КИМ	$r=+0,267, p>0,05$	$r=+0,302, p>0,05$	$r=+0,038, p>0,05$	$r=+0,039, p>0,05$

Статистически значимой корреляционной зависимости между концентрацией маркеров-предикторов ССЗ и толщиной КИМ ОСА также не выявлено ни в одной из групп.

С целью изучения показателей жесткости сосудистой стенки артерий всем детям проведена сфигмография (Таблица 28).

Таблица 28 – Показатели сфигмографии у обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75], p>0,05

Показатели	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
R-CAVI	4,5 [4,3; 4,9]	4,6 [4,4; 4,8]	4,7 [4,4; 5,2]
L-CAVI	4,6 [4,2; 4,9]	4,6 [4,3; 4,9]	4,8 [4,5; 5,2]
R-ABI	0,96 [0,87; 1,02]	0,94 [0,87; 1,04]	0,96 [0,92; 1,06]
L-ABI	0,94 [0,88; 1,04]	0,95 [0,88; 1,04]	0,99 [0,94; 1,04]
UT RB, м/с	99 [54; 111]	114 [82; 121]	105 [98; 111]
UT LB, м/с	106 [59; 111]	111 [107; 116]	108 [100; 114]
UT RA, м/с	125 [116; 131]	135 [122; 145]	121 [116; 139]
UT LA, м/с	122 [109; 128]	134 [123; 144]	125 [118; 132]
MAP RB%	52 [49; 58]	51 [49; 59]	47 [45; 52]
MAP LB%	52 [47; 59]	49 [47; 59]	49 [44; 53]
MAP RA%	47 [44; 50]	44 [40; 47]	44 [42; 47]
MAP LA%	47 [43; 51]	44 [41; 48]	44 [42; 47]
PER/ET	0,26 [0,23; 0,28]	0,27 [0,23; 0,29]	0,25 [0,22; 0,29]

Анализ медиан основных показателей сфигмографии у обследованных детей, не выявил клинически значимой разницы между исследуемыми группами. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), отражающий жесткость сосудистой стенки справа и слева, у всех обследованных пациентов был в пределах нормы. Медиана лодыжечно-плечевого индекса (ABI), показывающий степень окклюзии артерий нижних конечностей в результате АС, находилась в интервале $0,91 > \text{ABI} < 0,99$ (пограничные/сомнительные значения) во всех группах. Медиана UT – показателя, отражающего риск стеноза в результате АС, не превышала верхнюю границу нормы на верхних и нижних конечностях с обеих сторон. Увеличение UT более 180 мс, являющееся достоверным признаком стеноза магистральных артерий, выявлено у 2 (1,8%) детей с СГХС, в то время как в группах 2 и 3 показатель UT был в норме. Среднее артериальное давление в процентах (%MAP), увеличивающегося при наличии стеноза, не различался между группами 1, 2, 3. Медиана коэффициента Вейсслера (отношение PER/ET), которая

повышается при снижении систолической функции левого желудочка и снижается при увеличении венозного возврата, у всех групп имеет нормальное значение. Значение PEP/ET было выше нормы ($<0,35$) [56] у 3 (2,8%) детей с СГХС, у 1 (2,3%) ребенка с ожирением и 1 (2,5%) условно здорового ребенка. Корреляционной зависимости между индексами сфигмографии и уровнем ХС у обследованных детей не выявлено ни в одной из групп.

Всем детям было проведено УЗ-исследование органов брюшной полости (Рисунок 10).

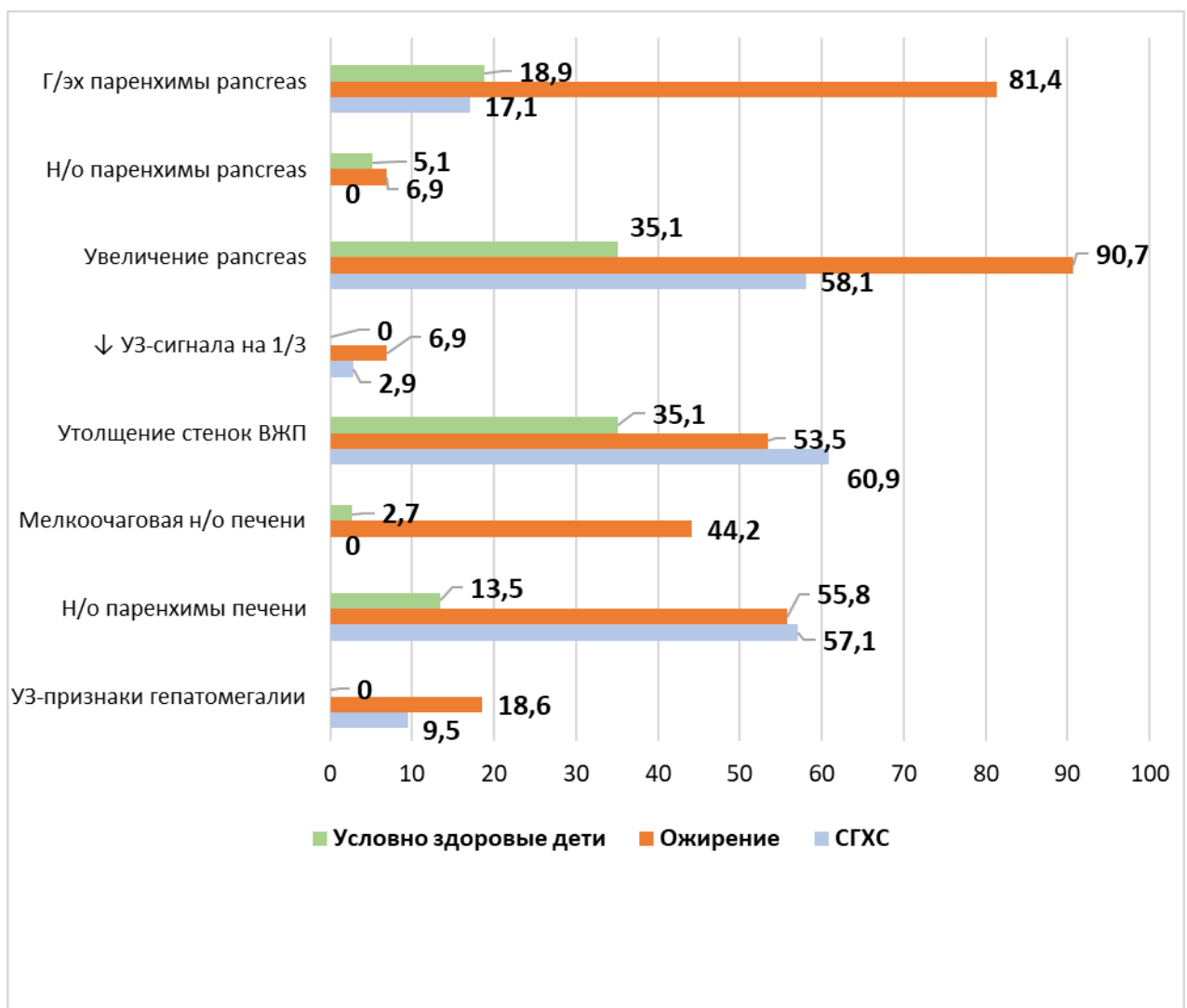


Рисунок 10 – Показатели ультразвукового исследования органов брюшной полости у обследованных детей (n=188), %

Примечания: н/о – неоднородность, г/эх – гиперэхогенность

У 10 (9,5%) детей с СГХС и у 8 (18,6%) детей с ожирением выявлены УЗ-признаки гепатомегалии за счет правой доли. Все дети 3 группы имели нормальные размеры печени. Неоднородность и/или гиперэхогенность паренхимы печени встречалась у каждого 2 ребенка как с СГХС (57,1%), так и с ожирением (55,8%). Мелкоочаговая диффузная неоднородность печени не встречалась у детей с СГХС, в то время как данные изменения выявлены у 1 (2,7%) условно здорового ребенка и у 19 (44,2%) детей с ожирением, что свидетельствует о формировании у них неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Утолщение стенок внутрипеченочных желчных протоков более характерно для пациентов с СГХС (n=64, 60,9%) и с ожирением (n=23, 53,5%) по сравнению с условно здоровыми детьми (n=14, 35,1%). Ослабление УЗ-сигнала на 1/3 отмечено у 3 (2,9%) детей с СГХС, двое из которых имели в качестве сопутствующего диагноза – ожирение), в то время как ослабление УЗ-сигнала на 1/3 у детей с ожирением встречалась в 2 раза чаще и не отмечалось у детей без сопутствующей патологии. Увеличение размеров поджелудочной железы выявлено в 58,1% случаев при СГХС (n=61), в 90,7% случаев – при ожирении (n=39) и в 35,1% (n=14) – у условно здоровых детей. Неоднородность паренхимы поджелудочной железы не характерна для детей с СГХС в нашем исследовании.

Всем детям была проведена эластография печени (Таблица 29)

Таблица 29 – Результаты эластографии печени с функцией CAP у обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Показатели	Группа			p
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
Медиана эластичности, кПа	4,1 [2,9; 4,8]	5,5 [4,8; 5,7]	3,9 [2,8; 4,9]	p†
F по Metavir	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p>0,05
Уровень стеатоза, дб/м	190 [165; 213]	249 [209; 274]	181 [161; 208]	p†
Стеатоз S	0 [0; 0]	1 [0; 2]	0 [0; 0]	p†

Примечания: p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют.

Из таблицы видно, что медиана эластичности печени находилась в пределах нормы у большинства обследованных пациентов, что соответствовало отсутствию фиброза (F0) по Metavir. Медиана показателя стеатоза печени для детей с СГХС и у детей 3 группы была ниже 240 дб/м, соответственно, что расценивается как отсутствие его у данной категории больных. У детей с ожирением данный показатель соответствует стеатозу 1 степени (S1), что свидетельствует о формировании у них НАЖБП. Распределения выраженности стеатоза печени представлено на Рисунке 11.

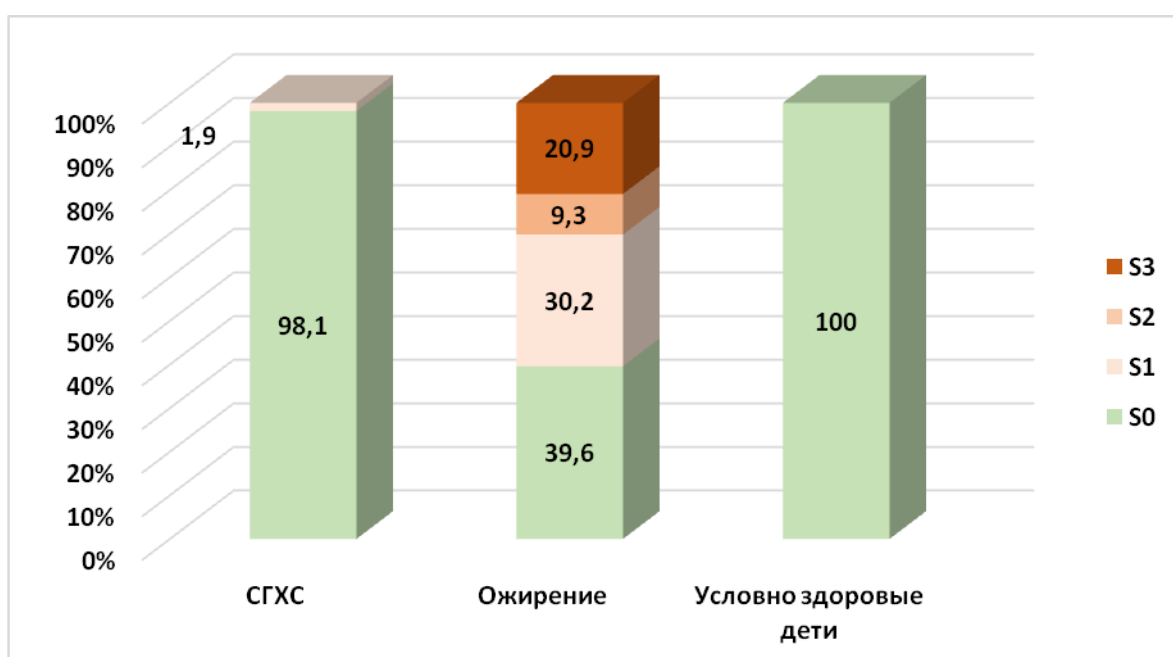


Рисунок 11 – Уровень стеатоза по данным эластографии печени у обследованных детей (n=188), %

У 103 (98,1%) детей с СГХС отсутствует стеатоз печени по данным эластографии. У 2 (1,9%) пациентов из 1 группы отмечен стеатоз 1 степени – статистически значимой связи с показателями ФР не отмечено. Однако уровень ХС у этих детей находился в диапазоне 9,4-9,9 ммоль/л. В группе детей с ожирением стеатоз печени разной степени тяжести встречался в 60,4% случаев: у 13 детей с ожирением выявлен стеатоз 1 степени, у 4 – 2 степени, у 9 – 3 степени.

При этом мелкоочаговая неоднородность паренхимы печени по УЗИ отмечена у 19 (44,2%) детей с ожирением, а ослабление УЗ-сигнала – у 3 детей (6,9%).

Всем детям, включенным в исследование, проведена ЭКГ (Таблица 30).

Таблица 30 – Медиана основных показателей ЭКГ у обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75], p>0,05

Показатели	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
ЧСС	68 [64; 76]	75 [68; 88]	71 [59; 79]
PQ	0,116 [0,108; 0,128]	0,128 [0,110; 0,146]	0,133 [0,106; 0,160]
P	0,076 [0,075; 0,095]	0,088 [0,065; 0,112]	0,080 [0,079; 0,080]
QRS	0,078 [0,072; 0,089]	0,223 [0,093; 0,352]	0,069 [0,069; 0,069]
QT	0,354 [0,325; 0,360]	0,350 [0,315; 0,384]	0,357 [0,354; 0,360]

Медиана ЧСС в группе всех обследованных детей укладывается в возрастные нормативы. Длительность основных интервалов (PQ, QRS), зубец P находится в пределах референсных значений. Анализ минеральной плотности костной ткани (МПКТ) представлен на Рисунке 12.

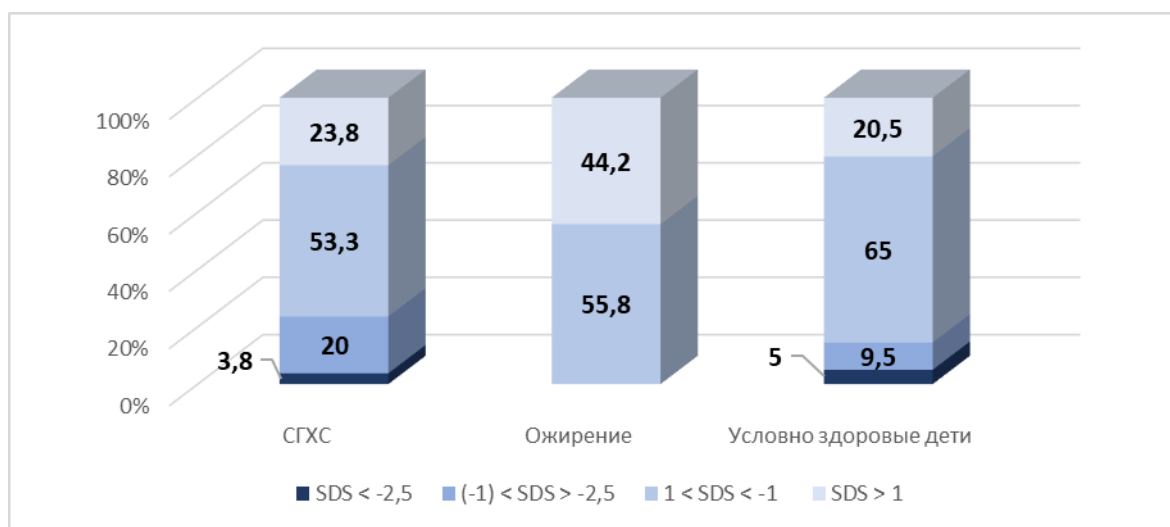


Рисунок 12 – Распределение изменений показателей денситометрии (n=188), %

Показано, что у половины детей с СГХС (n=56, 53,3%) Z-score МПКТ находится в пределах возрастной нормы, при этом у 25 (23,8%) детей с СГХС отмечено повышение МПКТ (Z-score МПКТ > 1). Остеопения ($-2,5 < \text{Z-score МПКТ} < -1$) и остеопороз ($\text{Z-score МПКТ} < -2,5$) [21] выявлены у 25 (23,8%) детей с СГХС, что встречалось в 1,7 раз чаще по сравнению с условно здоровыми детьми. В группе детей с ожирением снижения МПКТ не зарегистрировано: у каждого 2 показатели МПКТ были в норме и у каждого 2 ребенка показатели МПКТ были выше нормы.

Мы оценили процент изменения МПКТ у детей из всех групп (Таблица 31).

Таблица 31 – Изменение показателей денситометрии у обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Показатели	Группа			p
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
SDS МПКТ	0 [-0,75; 0,02]	1,2 [-0,4; 1,9]	-0,3 [-0,6; 1,0]	p†
Снижение МПКТ на %	5 [0; 19]	5 [5; 10]	5 [4; 12]	p>0,05
Повышение МПКТ на %	11 [5; 18]	21 [15; 33]	10 [5; 18]	p†

Примечания: p>0,05 - статически значимых различий между группами не выявлено;

p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют.

Медиана Z-score МПКТ у детей с СГХС находится в пределах нормы, в то время как медиана Z-score МПКТ у детей с ожирением – выше возрастной нормы. Медиана снижения МПКТ у детей с СГХС сопоставима с показателями у детей с ожирением и условно здоровых детей. Медиана повышения МПКТ у пациентов с СГХС и условно здоровых детей практически в 2 раза ниже в сравнении с таковыми показателями у пациентов с ожирением. Корреляционной зависимости между значением МПКТ и электролитным составом крови не отмечено.

Таким образом, для детей с СГХС характерна отягощенная наследственность по ГХС и ранним ССЗ (63,8%), при этом возраст первых ССЗ

(инфаркт или инсульт) у родителей детей с СГХС случались значительно раньше (43,5 [37,0; 54,0] лет), чем у родителей детей с ожирением (62,5 [55,0; 69,0] лет). При отсутствии гиполипидемической терапии у пациентов с СГХС возникали повторные ССЗ. При этом только $\frac{1}{4}$ детей с СГХС обследованы в связи с отягощенным семейным анамнезом, у остальных детей повышенный уровень ХС выявлен случайно. Проведение молекулярно-генетического обследования выявило, что у 60 (84,5%) из 71 пациентов с «определенной» СГХС мутации обнаружены в гене LDLR. Медиана уровня ХС в сыворотке крови всех детей из основной группы при первичном обследовании в отделении составила 7,05 [6,26; 7,96] ммоль/л за счет повышения ЛПНП – 5,44 [4,51; 6,52] ммоль/л. Статистически значимой разницы между концентрацией основных показателей липидограммы в зависимости от возраста не обнаружено ни в одной из групп. Анализ концентрации маркеров-предикторов развития ССЗ выявил повышение гомоцистеина в 5,7% случаев у детей с СГХС, в 9,3% - у детей с ожирением, повышение липопротеина (а) – в 23,8% и 39,5%, соответственно. У детей с СГХС и ожирением с ГХС толщина КИМ ОСА повышается с возрастом ($p < 0,05$).

3.2 Оценка пищевого статуса детей с гиперхолестеринемией

Для исследования пищевого статуса проводилась оценка физического развития, анализ фактического питания, композиционного состава тела, энерготрат покоя и концентрация витаминов и микроэлементов.

3.2.1 Особенности физического развития у детей с гиперхолестеринемией

Для оценки пищевого статуса в первую очередь всем детям проводилась антропометрия с последующей оценкой физического развития (Рисунки 13-14).



Рисунок 13 – Показатели физического развития на основании Z-score рост/возраст (n=188), %

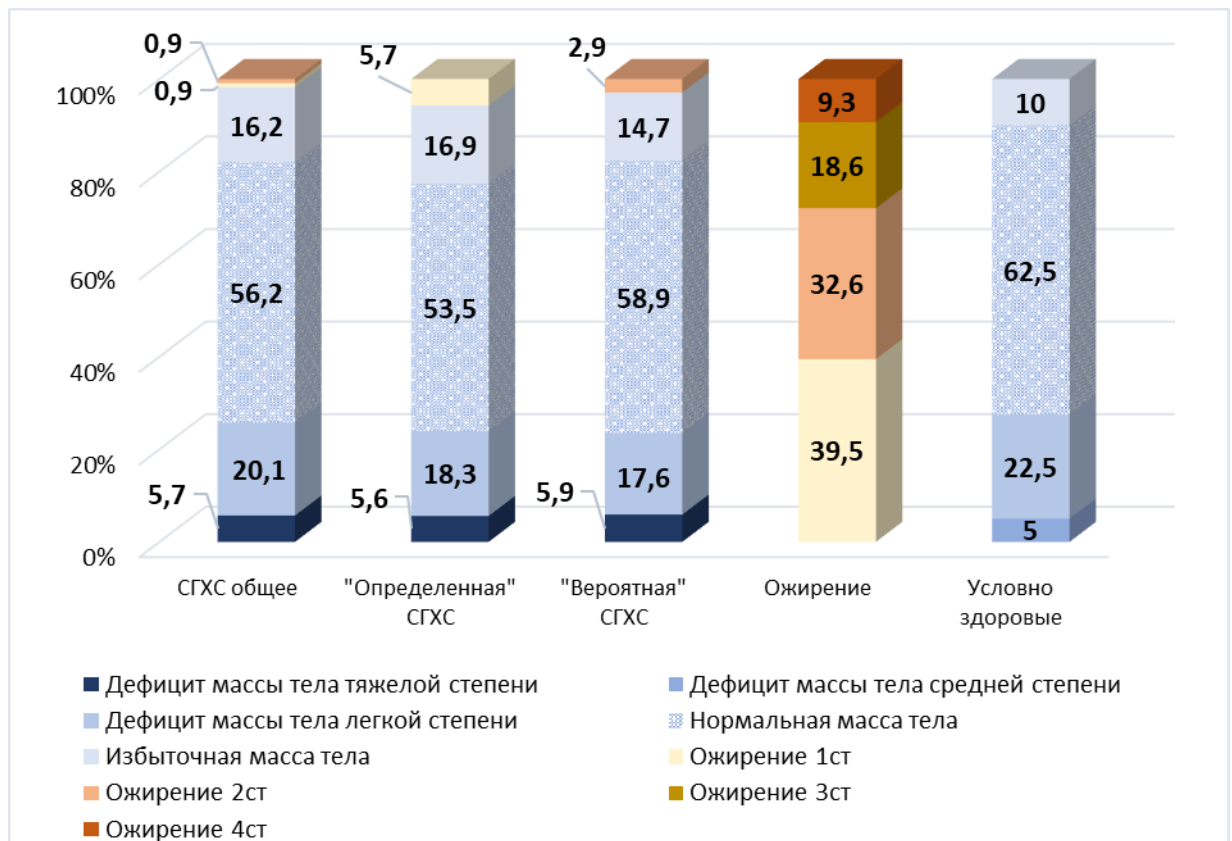


Рисунок 14 – Показатели гармоничности физического развития на основании Z-score ИМТ у детей старше 5 лет (n=186), Z-score массы тела/рост у детей младше 5 лет (n=15), %

Анализ антропометрических показателей выявил, что дети исследуемых групп были сопоставимы ($p>0,05$). Статистически значимых различий в ФР детей между «определенной» и «вероятной» СГХС не выявлено ($p>0,05$). ФР было средним более чем у половины детей с СГХС ($n=71$, 67,9%) и условно здоровых детей ($n=23$, 56,8%). Обращает на себя внимание тот факт, что у 19 (44,3%) детей с ожирением ФР среднее, у 17 (39,5%) – ФР было выше среднего. Высокорослость выявлена при СГХС в 5,7% случаев ($n=6$), при ожирении – в 6,9% ($n=3$), что встречается в 2 раза чаще по сравнению с условно здоровыми детьми. Отмечено, что среди условно здоровых детей высокорослость наблюдается в более чем в 2 раза реже. В целом задержка роста не характерна для детей с СГХС и ожирением.

Значения Z-score ИМТ для детей старше 5 лет и Z-score массы тела/рост у детей младше 5 лет показали, что больше половины детей с СГХС и условно здоровых детей имели гармоничное физическое развитие, т.е. значения SDS ИМТ и SDS масса тела/рост находились в диапазоне от -1 до +1. У каждого 4 пациента с СГХС и условно здорового ребенка отмечался дефицит массы тела разной степени тяжести. Дефицит массы тела легкой степени тяжести встречался в 3,5 раз чаще у детей с СГХС, чем тяжелый дефицит массы тела (20,1% против 5,7%). 17 (16,2%) детей 1 группы и 10 (25,5%) детей 3 группы обладали избыточной массой тела. Группа детей с ожирением значительно отличалась от других групп. 31 (72,1%) ребенок с ожирением имели 1 и 2 степени ожирения, в то время как только у 1 ребенка с СГХС встречалось ожирение 1 и 2 степени.

Статистически значимой корреляционной зависимости между физическим развитием и концентрацией ХС сыворотке крови не выявлено ни в одной группе обследованных детей.

3.2.2 Обеспеченность витаминами детей с гиперхолестеринемией

Медиана концентрации жирорастворимых и водорастворимых витаминов представлена в Таблице 32.

Таблица 32. Обеспеченность витаминами обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Показатели	Группа			p
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
Витамин D	24,9 [19,1; 32,4]	16,3 [12,4; 23,7]	23,1 [20,4; 26,2]	p†
Витамин E	1,6 [1,3; 1,7]	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	p††
Витамин B12	418,0 [294,5; 674,5]	272,0 [199,0; 456,0]	338,5 [218,0; 452,0]	p*
Фолиевая кислота	7,08 [4,86; 8,79]	5,38 [4,48; 7,05]	4,53 [3,35; 5,17]	p*

Примечания: $p > 0,05$ - статически значимых различий между группами не выявлено;

p* - статически значимые различия получены между всеми группами (1,2,3);

p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют;

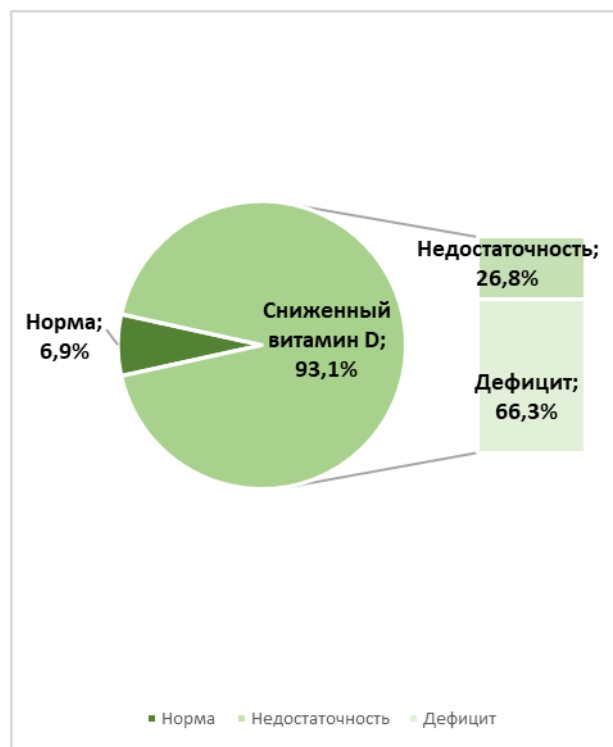
p†† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 1 и 3), группы 2 и 3 статистически значимых различий не имеют.

Медиана уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов с СГХС и условно здоровых детей интерпретируется как недостаточность витамина D (статистически значимых различий нет). У детей с ожирением наблюдается более выраженный дефицит витамина D. Медиана содержания витамина E находилась выше референсных значений у детей с СГХС, в то время как у детей с ожирением и без сопутствующей патологии медиана уровня витамина E была в пределах нормы. Медиана концентраций водорастворимых витаминов B12 и фолиевой кислоты в пределах референсных значений во всех группах.

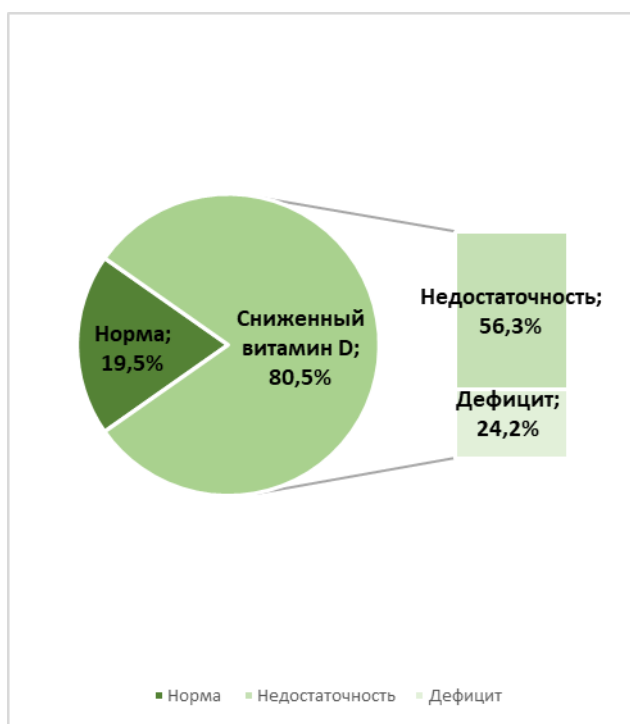
Обеспеченность детей витамином D показана на Рисунке 15.



СГХС



Ожирение



Условно здоровые дети

Рисунок 15 – Содержание витамина D в сыворотке крови у обследованных детей (n=188), %

Нормальный уровень витамина D зарегистрирован у 30 (28,5%) детей с

СГХС, что в 4 и в 1,5 раза чаще по сравнению с детьми с ожирением и условно здоровыми, соответственно. У подавляющего большинства детей выявлено снижение содержания витамина D. При этом у 38 (36,2%) детей с СГХС выявлена недостаточность витамина D (20-30 нг/мл) и у 32 (30,5%) – дефицит витамина D (<20 нг/мл). У детей с ожирением дефицит витамина D встречается в 2,5 раза реже по сравнению с недостаточностью данного витамина (66,3% и 26,8%, соответственно); в то время как у условно здоровых детей чаще выявлялась недостаточность витамина D. Повышение витамина D отмечено только в группе детей с СГХС (4,8%, n=5), длительно получавших лечебные дозы витамина D.

Нами изучена также обеспеченность витамином E (Рисунок 16).

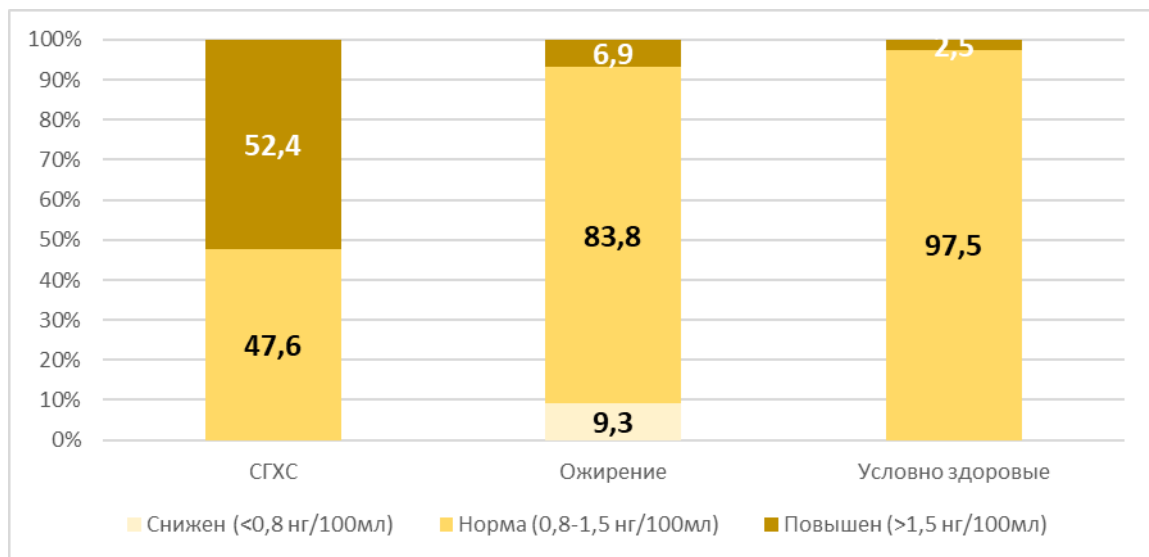


Рисунок 16 – Содержание витамина E в сыворотке крови у обследованных детей (n=188), %

Каждый второй ребенок с СГХС имел повышенный уровень витамина E. У 3 (6,9%) детей с ожирением и у 1 (2,5%) условно здорового ребенка уровень витамин E был выше нормы. У подавляющего большинства детей с ожирением и условно здоровых детей был в пределах референсных значений. Сниженная концентрация витамина E отмечалась только у детей с ожирением (9,3%, n=4).

Была изучена корреляционная зависимость между содержанием витамина E и ЛПНП (Таблица 33).

Таблица 33 – Корреляционная зависимость между концентрацией ЛПНП и витамина Е (n=188)

Группа			
1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	1,2,3 (n=188)
$r=+0,492, p<0,01$	$r=+0,459, p<0,02$	$r=-0,112, p>0,05$	$r=+0,463, p<0,02$

Анализ полученных данных показал, что концентрация витамин Е коррелирует с уровнем ЛПНП в сыворотке крови (Таблица 40) во всех группах (прямая средней силы статистически значимая корреляционная зависимость).

Среди обследованных детей из 1 группы с высоким содержанием витамина Е (52,4%, n=55) – у 60 (57,1%) из них регистрировалось снижение витамина D разной степени тяжести. У всех пациентов с ожирением с повышенным уровнем витамина Е отмечалось также снижение витамина D. Однако статистически значимой связи между уровнями жирорастворимых витаминов D и Е в крови не выявлено ни в одной из групп.

На Рисунке 17 продемонстрирована обеспеченность витамина В12 у детей.

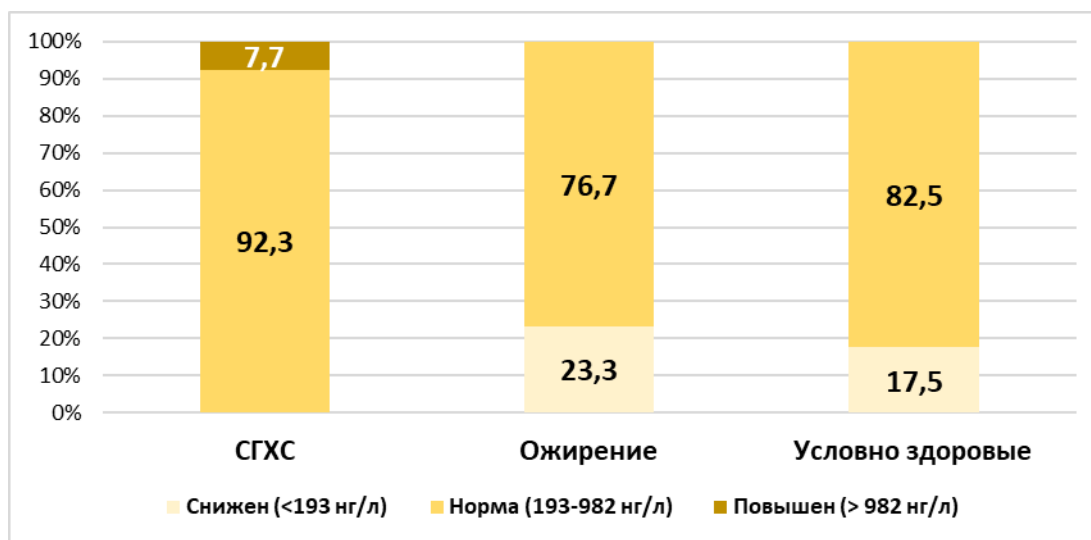


Рисунок 17 – Содержание жирорастворимого витамина В12 обследованных детей (n=188), %

У подавляющего большинства обследованных пациентов с СГХС, ожирением и условно здоровых детей концентрация витамина В12 в пределах референсных значений, у 8 (7,7%) детей – повышено его содержание, дефицита витамина В12 не выявлено ни у одного ребенка. Сниженный уровень витамина В12 отмечался у 10 (23,3%) детей с ожирением и у 7 (17,5%) условно здорового детей. При этом зависимости между обеспеченностью витамином В12 и показателями физического развития, количеством потребляемых макронутриентов и ХС не обнаружено.

Обеспеченность фолиевой кислоты в крови представлен на Рисунке 18.

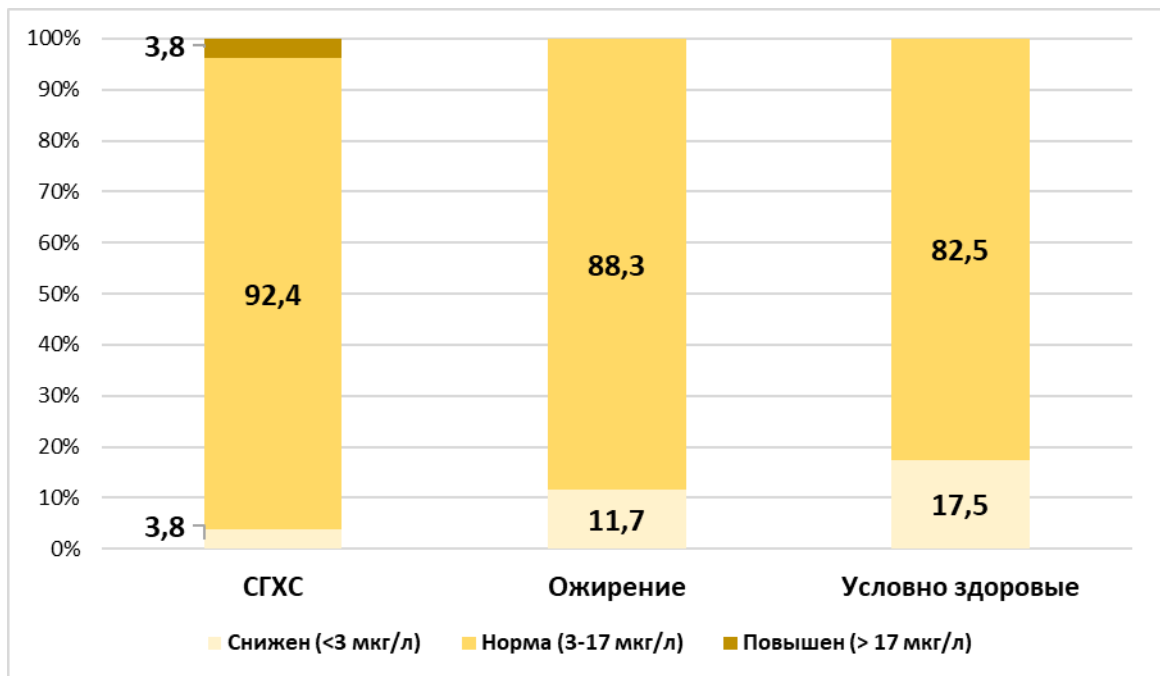


Рисунок 18 – Содержание фолиевой кислотой обследованных детей (n=188), %

Изучение обеспеченности фолиевой кислотой (ФК) выявил нормальный уровень ФК у большинства детей всех групп. 4 (3,8%) детей с СГХС имели повышенное и 4 (3,8%) – пониженное содержание данного витамина в сыворотке крови. Повышение ФК не зарегистрировано у детей с ожирением и условно здоровых детей. Следует отметить, что у детей с пониженной концентрацией фолиевой кислоты (ниже 3 мкг/л) уровень НВ был в пределах нормы (более 120

г/л). Корреляционной зависимости между концентрацией витамина В12 и уровнем эритроцитов и НВ ($r=0,166$ и $r=0,099$, соответственно), а также содержанием фолиевой кислоты и уровнем эритроцитов и НВ ($r=0,107$ и $r=0,025$, соответственно) не обнаружено. Однако сниженный уровень фолиевой кислоты и витамина В12 ассоциирован с повышением гомоцистеина среди всех групп детей ($r=-0,4518$, $p<0,001$ и $r=-0,4206$, $p<0,001$, соответственно).

3.2.3 Связь особенностей питания с показателями физического развития у детей с гиперхолестеринемией

Медиана продолжительности грудного вскармливания (ГВ) у детей с СГХС (Таблица 41) составила 12,0 [4,0; 18,0] месяцев, у пациентов с ожирением 8,5 [2,5; 12,0] месяцев и у условно здоровых детей – 6,0 [2,0; 11,0] месяцев. Статистически значимой корреляции продолжительности ГВ с уровнем ХС в сыворотке крови не выявлено. Корреляционная зависимость между возрастом окончания грудного вскармливания и остальными показателями липидограммы также не прослеживается.

Всем пациентам проведен анализ фактического рациона питания, результаты которого представлены в Таблицах 34-38.

Таблица 34 – Медиана суточного потребления белков у обследованных детей (по возрастам) (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Макронутриент	p	Возраст, л	Группа			Норма
			1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
БЕЛОК фактически	-	0-2г 11м	41,7 [17,4; 65,9]	-	-	35,0 [31,0; 38,0]
	p>0,05	3-6л 11м	59,0 [52,0; 68,5]	-	52,7 [36,0; 73,7]	54,0 [54,0; 54,0]
	p>0,05	7-11л 11м	64,0 [54,0; 77,7]	76,0 [59,0; 86,0]	67,0 [56,9; 84,5]	63,0 [63,0; 63,0]
	p>0,05	13-17л 11м	72,3 [57,1; 77,9]	77,0 [64,0; 93,0]	62,8 [51,2; 81,6]	75,0 [69,0; 75,0]
БЕЛОК изм от нормы, %	-	0-2г 11м	12,9 [-57,4; 83,2]	-	-	
	-	3-6л 11м	6,8 [-9,8; 24,6]	-	12,2 [-25,6; 37,4]	
	-	7-11л 11м	-1,6 [-16,6; 18,9]	14,7 [-8,0; 36,5]	6,4 [-9,7; 32,4]	
	-	13-17л 11м	-3,9 [-17,1; 19,9]	4,0 [-13,3; 28,1]	-15,1 [-31,7; 7,6]	

Примечания: p>0,05 - статически значимых различий между группами не выявлено

Среди детей с СГХС и условно здоровых детей медиана потребления белка в целом соответствует возрастным потребностям и прямо пропорционально увеличивается с возрастом. В возрастных группах 7-12 лет и 13-17 лет медиана фактического поступления белка с пищей несколько ниже у детей с СГХС по сравнению с возрастной нормой.

Обращает на себя внимание тот факт, что дети с СГХС в возрасте 12-17 лет потребляют низкое количество жиров (более чем в 2 раза ниже рекомендованных возрастных норм).

Таблица 35 – Медиана суточного потребления жиров у обследованных детей (по возрастам) (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Макронутриент	p	Возраст, л	Группа			Норма
			1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
ЖИРЫ фактически	-	0-2г 11м	47,7 [33,0; 62,4]	-	-	34,0 [31,0; 46,0]
	p>0,05	3-6л 11м	42,8 [37,0; 60,0]	-	51,6 [29,5; 64,6]	60,0 [60,0; 60,0]
	p†	7-11л 11м	57,9 [48,9; 70,4]	79,7 [61,0; 92,9]	58,6 [45,7; 77,0]	70,0 [70,0; 70,0]
	p>0,05	13-17л 11м	38,2 [32,8; 45,9]	93,0 [75,0; 104]	50,2 [43,2; 67,9]	83,0 [77,0; 83,0]
ЖИРЫ изм от нормы, %	-	0-2г 11м	20,4 [-15,4; 56,1]	-	-	
	-	3-6л 11м	-28,8 [-38,3; -5,3]	-	-16,7 [-33,2; 7,7]	
	-	7-11л 11м	-23,9 [31,9; 4,5]	7,7 [-13,1; 32,7]	-17,3 [-30,3; -7,2]	
	-	13-17л 11м	-54,1 [-57,3; -18,2]	12,1 [-16,5; 18,1]	-34,9 [-46,5; -29,]	

Примечания: p>0,05 - статически значимых различий между группами не выявлено;

p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют.

Возможно, это объясняется тем, что в подростковом возрасте пациенты с СГХС начинают сознательно ограничивать продукты, содержащие большое количество жиров. Условно здоровые дети из 3 группы по сравнению с группой 1 употребляют с пищей в сутки в 1,3 раза больше жиров, что тем не менее также является ниже рекомендованных возрастных норм.

Дети из 1 и 4 групп в возрасте от 3 до 17 лет потребляют ХС менее 300 мг/сут с пищей в соответствии с физиологическими потребностями.

Таблица 36 – Медиана суточного потребления холестерина у обследованных детей (по возрастам) (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Макронутриент	p	Возраст, л	Группа		
			1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
ХС фактически	-	0-2г 11м	316 [146; 379]	-	-
	p*	3-6л 11м	162,0 [150,8; 268,0]	-	102,5 [83,0; 162,0]
	p*	7-11л 11м	235,0 [135,0; 280,0]	416,0 [245,0; 512,0]	183,0 [126,0; 257,0]
	p*	13-17л 11м	157,8 [85,7; 277,0]	326,0 [276,0; 504,0]	204,5 [103,0; 322,0]
ХС изм от нормы, %	-	0-2г 11м	10,2 [-18,0; 38,3]	-	-
	-	3-6л 11м	-42,3 [-48,6; -18,3]	-	-67,0 [-73,0; -42,3]
	-	7-11л 11м	-16,2 [-38,3; -1,5]	108,0 [22,5; 156,0]	-43,2 [-58,0; -28,7]
	-	13-17л 11м	-47,4 [-71,4; -7,7]	63,0 [38,0; 152,0]	-15,0 [-70,5; 10,2]

Примечания: p* - статически значимые различия получены между всеми группами (1,2,3).

Однако суточной потребление ХС с пищей у детей с СГХС в возрасте 7-12 лет выше рекомендованных 200 мг/сут при соответствующей патологии. Дети с ожирением употребляют ХС в сутки на 63-108% больше рекомендованных физиологических норм в зависимости от возраста.

Таблица 37 – Медиана суточного потребления углеводов у обследованных детей (по возрастам) (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Макронутриент	p	Возраст, л	Группа			Норма
			1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
УГЛЕВОДЫ фактически	-	0-2г 11м	120,2 [78,0; 162,3]	-	-	153,0 [147,0; 169,0]
	p>0,05	3-6л 11м	157,4 [151,7; 171,5]	-	204,2 [171,4; 300,8]	261,0 [261,0; 261,0]
	p†	7-11л 11м	198,6 [178,7; 261,2]	368,0 [240,9; 412,7]	208,1 [189,0; 229,1]	305,0 [305,0; 305,0]
	p†	13-17л 11м	170,9 [138,6; 215,0]	457,5 [365,5; 526,4]	209,8 [146,7; 223,2]	363,0 [334,0; 363,0]
УГЛЕВОДЫ изм от нормы, %	-	0-2г 11м	-13,1 [-19,5; -6,7]	-	-	
	-	3-6л 11м	-39,7 [-42,0; -34,3]	-	-21,6 [-34,3; 9,5]	
	-	7-11л 11м	-35,7 [-48,8; -17,3]	52,5 [23,2; 70,2]	-21,8 [-34,7; 12,9]	
	-	13-17л 11м	-48,9 [-58,4; -37,1]	128,6 [105,5; 144,5]	-37,2 [-43,3; -25,9]	

Примечания: p>0,05 - статически значимых различий между группами не выявлено;

p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют.

Анализ потребления углеводов выявил значительное превышение их потребления детьми с ожирением (на 52,5-128,6% от нормы) и сниженное – у пациентов с СГХС и условно-здоровыми детьми.

Медиана суточной энергетической калорийности рациона у детей с ожирением в 1,3-1,7 раз (в зависимости от возраста) выше, чем у детей с СГХС и условно здоровых детей.

Таблица 38 – Медиана суточной энергетической ценности у обследованных детей (по возрастам) (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Макронутриент	p	Возраст, л	Группа			Норма
			1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
ЭНЕРГИЯ фактически	-	0-2г 11м	1069 [660; 1477]	-	-	1164 [897; 1200,0]
	p†	3-6л 11м	1289 [1202; 1482]	-	1379,0 [1284; 1571]	1800 [1800; 1800]
	p†	7-11л 11м	1751 [1420; 1918]	2326 [1780; 2599]	1606,0 [1466; 1842]	2100 [2100; 2100]
	p†	13-17л 11м	1447 [1208; 1736]	2474 [1948; 2710]	1541,0 [1343; 1751]	2500,0 [2300; 2500]
ЭНЕРГИЯ изм от нормы, %	-	0-2г 11м	11,6 [-3,7; 23,2]	-	-	
	-	3-6л 11м	-28,3 [-33,3; -17,7]	-	-16,5 [-23,1; -6,8]	
	-	7-11л 11м	-14,5 [-31,3; 5,2]	101,7 [75,9; 112,0]	-15,5 [-22,7; -4,0]	
	-	13-17л 11м	-35,1 [-46,9; 27,1]	105,1 [73,1; 134,4]	-35,2 [-45,7; 10,2]	

Примечания: p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют.

Недостаточная энергетическая ценность рациона с учетом возрастных потребностей выявлена у 99 (94,3%) обследованных детей с СГХС, 8 (18,6%) пациентов с ожирением, у 35 (87,9%) условно здоровых детей.

Суточное потребление ХС у детей, принявших участие в исследовании, представлено на Рисунке 19.

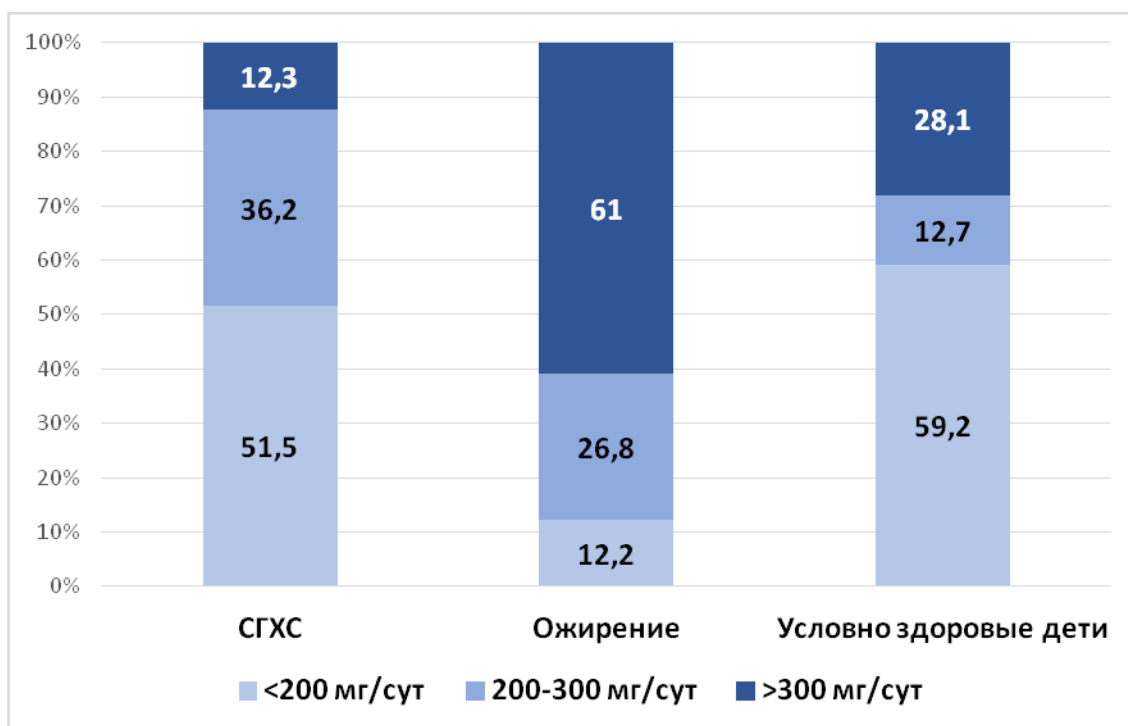


Рисунок 19 – Суточное потребление ХС (мг/сут) в группах (n=188), %

При анализе уровня потребления ХС выявлено, что больше половины пациентов с СГХС и условно здоровых детей потребляли ХС менее 200 мг/сут. 16 (15,2%) обследованных детей с СГХС получали менее 100 мг ХС в сутки, 51 (48,5%) – потребляли более 200 мг ХС в сутки, при этом каждый третий из них получали более 300 мг ХС в сутки. В рационе 38 (88,4%) пациентов с ожирением присутствовало более 200 мг ХС в сутки. Диапазон повышения потребления ХС у детей с СГХС относительно рекомендованных физиологических потребностей с учетом характера основного заболевания (200 мг/сут) колеблется в пределах от 8 до 225%, у детей с ожирением – от 13 до 354%.

Анализ корреляционной зависимости между количеством потребляемого с пищей ХС и энергетической ценностью рациона представлен в Таблице 39.

Таблица 39 – Корреляционная зависимость между количеством потребляемого с пищей ХС и суточной энергетической калорийностью рациона

Показатель	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
ХС и энергетическая калорийность рациона	$r=+0,494; p<0,05$	$r=+0,305; p>0,05$	$r=0,505; p<0,05$
Жиры и энергетическая калорийность рациона	$r=+0,788; p<0,05$	$r=+0,702; p<0,05$	$r=+0,314; p>0,05$
Белок и энергетическая калорийность рациона	$r=+0,555; p<0,05$	$r=+0,505; p<0,05$	$r=+0,431; p<0,05$
Углеводы и энергетическая калорийность рациона	$r=+0,842; p<0,05$	$r=+0,805; p<0,05$	$r=+0,607; p<0,05$

Выявлена прямая средней силы статистически значимая корреляционная зависимость между данным показателями у детей с СГХС, ожирением и условно здоровых детей. Количество потребляемых основных макронутриентов статистически значимо коррелировало с энергетической ценностью рациона у всех обследованных детей – однако у условно здоровых детей статистически значимой корреляционной зависимости между количеством потребляемых с пищей жиров и общей энергетической калорийности рациона не выявлено.

Концентрация ХС и ЛПНП в сыворотке крови была выше референсных значений у всех пациентов с СГХС вне зависимости от количества потребляемого с пищей ХС. Статистически значимой корреляционной зависимости между потреблением ХС, жиров, суточной калорийности рациона и показателями липидограммы (ХС, ЛПНП, ЛПВП), а также толщиной КИМ ОСА не выявлено ни в одной группе пациентов. Вместе с тем у детей, получавших менее 200 мг ХС с пищей в сутки, отмечалась тенденция к снижению данных показателей.

Изучение продолжительности грудного вскармливания и количеством потребляемом количестве основных макронутриентов, ХС и энергетической калорийности рациона не выявил статистически значимой взаимосвязи.

Показатели биоиспедансометрии представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Показатели композиционного состава тела у обследованных детей

Показатели	Группа			p
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
ЖМ, кг	4,8 [2,6; 9,5]	30,8 [24,5; 43,1]	5,1 [2,7; 9,6]	p†
ЖМ мин, кг	3,7 [2,5; 7,3]	8,8 [5,9; 10,8]	3,9 [2,8; 7,6]	p†
ЖМ макс, кг	8,4 [5,1; 14,6]	17,7 [11,7; 20,9]	9,3 [5,6; 15,3]	p†
ТощМ, кг	25,2 [19,4; 33,8]	41,8 [34,4; 48,5]	29,1 [18,5; 35,1]	p*
ТощМ мин, кг	23,3 [18,3; 31,0]	35,5 [31,6; 40,1]	27,9 [16,7; 34,5]	p*
ТощМ макс, кг	29,1 [22,3; 37,8]	43,5 [38,3; 49,1]	35,8 [20,5; 42,2]	p*
МСМ, кг	13,4 [8,2; 19,3]	24,4 [20,8; 28,3]	17,4 [9,6; 20,3]	p*
МСМ мин, кг	12,0 [8,5; 17,4]	20,5 [17,9; 23,2]	16,6 [8,7; 20,3]	p*
МСМ макс, кг	14,7 [10,3; 21,7]	25,2 [21,9; 28,7]	20,3 [10,6; 24,3]	p*
Протеин	5,1 [3,6; 7,1]	8,8 [7,5; 10,1]	6,4 [3,9; 7,4]	p*
Протеин мин	4,7 [3,4; 6,5]	7,4 [6,5; 8,3]	6,1 [3,5; 7,2]	p*
Протеин макс	14,7 [10,3; 21,7]	9,0 [8,0; 10,1]	7,5 [4,3; 8,8]	p*
ОВО, кг	22,4 [13,6; 26,3]	32,5 [28,1; 37,3]	23,8 [14,4; 27,4]	p†
ОВО мин, кг	17,7 [13,7; 24,1]	27,6 [24,1; 30,9]	18,8 [13,1; 25,9]	p†
ОВО макс, кг	25,6 [16,7; 29,5]	33,8 [29,8; 37,7]	27,9 [15,9; 31,9]	p†
Акт кл м, кг	16,9 [12,6; 22,9]	29,1 [24,5; 33,3]	21,3 [12,7; 24,4]	p*
Акт кл м мин, кг	15,7 [12,4; 22,9]	24,6 [21,6; 27,7]	19,3 [11,1; 23,9]	p*
Акт кл м макс, кг	19,2 [15,2; 25,5]	30,0 [26,4; 33,8]	24,8 [14,2; 29,1]	p*
Фаз угол	4,9 [4,6; 5,2]	5,4 [5,2; 5,8]	5,0 [4,7; 5,4]	p†

Примечания ¹: МТ – масса тела, ЖМ – жировая масса, ТощМ – тощая масса, МСМ – масса скелетной мускулатуры, ОВО – общая вода в организме, Акт кл.м. – активная клеточная масса, Фаз угол – фазовый угол.

Примечания ²: p>0,05 - статически значимых различий между группами не выявлено;

p*- статически значимые различия получены между всеми группами (1,2,3);

p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют

Выявлено, что у детей с СГХС и условно здоровых детей масса тела находилась в пределах возрастных норм. Наибольшие изменения состава тела

характерны для детей из 2 группы. Медиана таких основных показателей состава тела как жировая, мышечная, тощая массы, общее содержание воды в организме находились в норме у детей с СГХС и без сопутствующей патологии. Обращает на себя внимание, что медиана жировой массы у детей с СГХС была ниже, чем у условно здоровых детей, в то время как процентное содержание жировой массы у детей из основной группы превышало данные значения детей из группы сравнения. Медиана мышечной массы (скелетной мускулатуры) детей с СГХС была на 22,9% ниже, чем у условно здоровых детей и на 45,1% ниже, чем у пациентов с ожирением. Значения фазового угла были нормальными у всех обследованных пациентов.

Таким образом, при биоимпедансном анализе обращает на себя внимание отсутствие клинически значимых изменений в отношении основных показателей между группой детей с СГХС и условно здоровых детей, в то время как большинство показателей при ожирении превышает верхние границы нормы.

Анализ данных биоимпедансометрии представлен на Рисунках 20-24.



Рисунок 20 – Распределение обследованных детей по содержанию жировой массы, кг (n=188), %

Содержание жира (подкожного и висцерального) в теле у детей с СГХС находилось в пределах нормальных значений более чем у 70 (66,7%) человек,

каждый 5 ребенок с СГХС имел содержание жировой массы ниже возрастной норм. При этом жировая масса тела была снижена на 4,8%-64,2% и 6,0-78,0% в группах с СГХС и без сопутствующей патологии, соответственно. 13 (32,5%) условно здоровых детей имели нормальное содержание жировой массы тела, у 46,9% - показатели жировой массы были ниже рекомендованных нормы. Жировая масса у всех детей с ожирением превышала нормативные показатели. Из 13 (12,4%) пациентов с СГХС, имевших увеличенное количество жировой массы, повышение содержания жира в организме составило 13,7%-44,9%, у детей с ожирением 36,5%-297,7%, у условно здоровых детей 4,9%-45,7%.

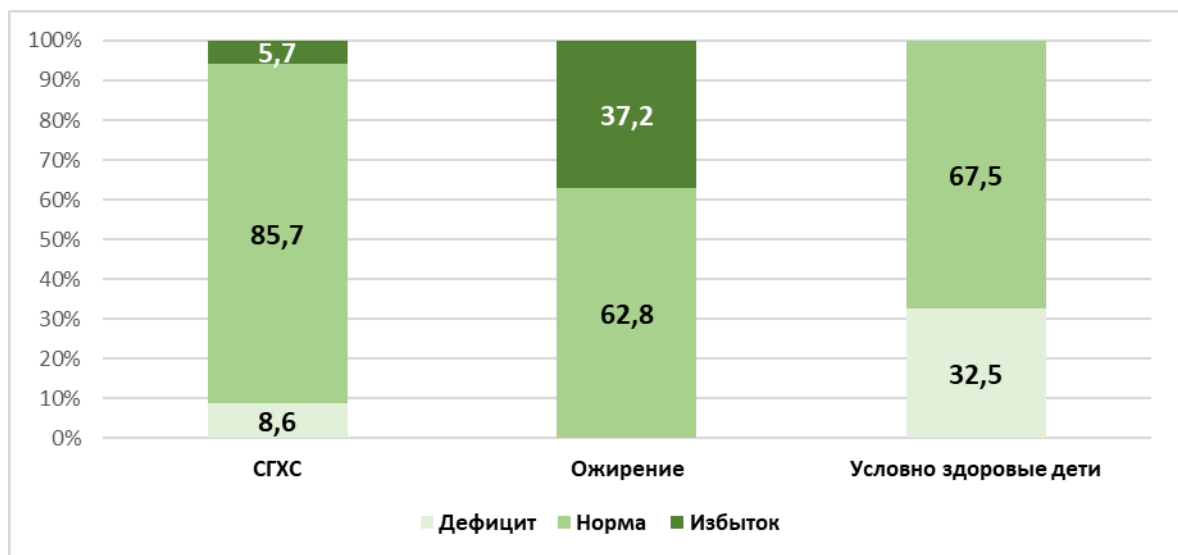


Рисунок 21 – Распределение обследованных детей по содержанию тощей массы, кг (n=188), %

Изучение содержания тощей массы, полученной при вычитании из общего веса жировой массы и массы минералов, показало, что нормальные значения данного показателя регистрировались у большинства обследованных детей. Тощая масса снижена на 5,4%-11,9% у детей с СГХС. У 6 (5,7%) детей из основной группы и 16 (37,2%) детей с ожирением выявлено повышенное содержание тощей массы в организме на 2,8-9,1%.

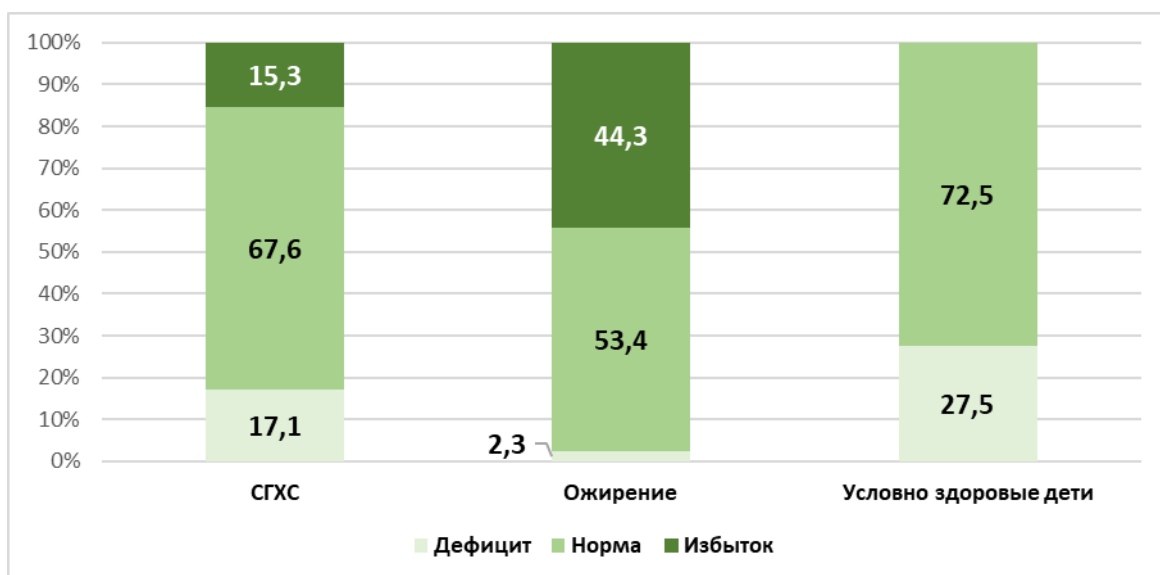


Рисунок 22 – Распределение обследованных детей по содержанию мышечной массы, кг (n=188), %

Мышечная масса находилась в пределах нормы у большинства детей. У 18 (17,1%) детей с СГХС мышечная масса была ниже референсных значений на 2,2-57,1%, а у 16 (15,3%) выше – на 2,5-8,3%. Увеличение данного показателя может рассматриваться как фактический прирост мышц. Мышечная масса у 1 пациента с ожирением регистрировалась ниже возрастных норм на 33,2%, а у 19 (44,3%) детей из 2 группы – выше индивидуальных норм на 0,5%-11,3%.

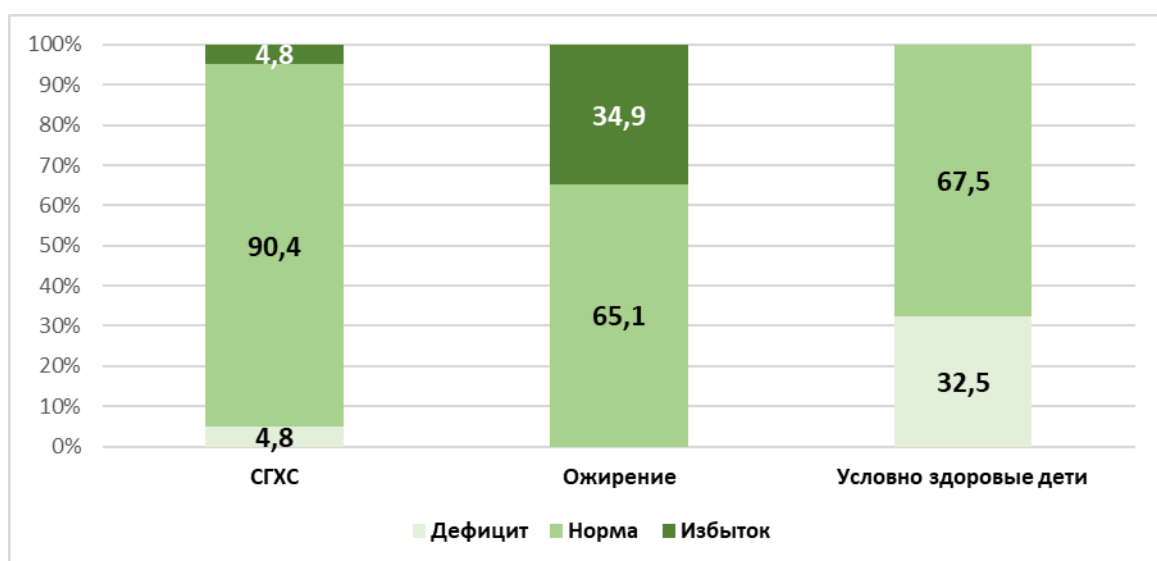


Рисунок 23 – Распределение обследованных детей по содержанию воды в организме, кг (n=188), %

Общее количество воды в организме более, чем у половины детей в пределах нормы. У 4,8% пациентов с СГХС отмечено повышение и у 5 (4,8%) – снижение данного показателя. У 15 (34,9%) детей с ожирением содержание воды выше референсных значений на 3,6%-167,6%, а у 13 (32,5%) условно здоровых детей – ниже референсных значений на 0,3%-11,1%.

Соотношение внутриклеточной жидкости к общему количеству воды в организме было в норме у детей во всех группах. Содержание внутриклеточной жидкости было в пределах возрастных показателей у всех детей с СГХС и условно здоровых детей. При ожирении количество внутриклеточной жидкости без увеличения показателей протеина, свидетельствующей, вероятнее всего, о наличии в организме отеков, было повышено у 12 (28,1%) детей на 3,6%-167,6% от должствующих значений, при этом у этих детей диапазон повышения содержания протеинов был гораздо меньше (3,8-%-15,3%). Однако медиана повышения протеинов и внутриклеточной жидкости сопоставимы между собой и составили 7,6 [5,5; 14,4] % и 7,1 [4,4; 9,5] %, соответственно. Известно, что одновременный рост протеинов и внутриклеточной жидкости, как основных составляющих мышечной массы, означает рост мышечной массы.

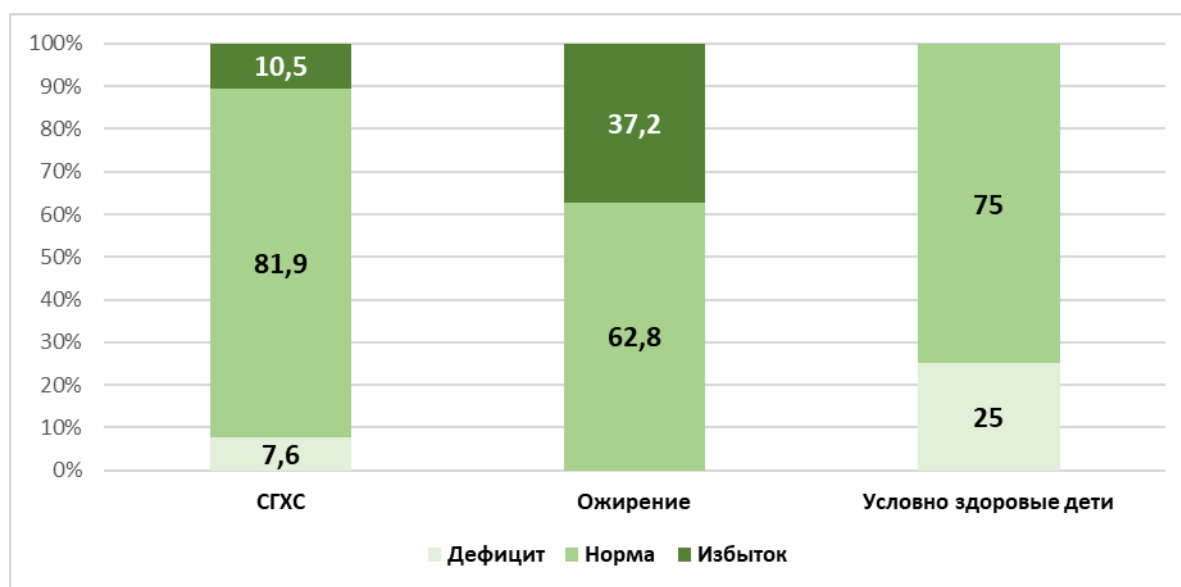


Рисунок 24 – Распределение обследованных детей по содержанию активной клеточной массы, кг (n=188), %

Активная клеточная масса, то есть общая масса всех клеточных элементов, образующих метаболически активные ткани тела (внутриклеточная жидкость и протеины), преимущественно у обследованных детей находилась в пределах нормы. У 8 (7,6%) детей с СГХС и у 10 (25%) детей без сопутствующей патологии активная клеточная была ниже рекомендуемых нормы на 3,8%-10,3% и 1,1%-10,9%, соответственно. У 11 (10,5%) детей с СГХС и 16 (37,2%) пациентов с ожирением активная клеточная масса была повышена на 0,6%-1,7% и 1,1%-16,5%, соответственно. Клеточная масса не включает в себя количество внеклеточной жидкости и поэтому может использоваться для определения состояния мышц у пациентов с выявленными отеками. У всех детей с СГХС, ожирением с высоким содержанием активной клеточной массой регистрировалось повышенное содержание вне- и внутриклеточной жидкости, и протеинов, что, вероятно всего связано с наличием отечности в сочетании с развитой скелетной мускулатурой тела. Изучение композиционного состава тела не выявил статистически значимой разницы между показателями в зависимости от половой принадлежности.

Мы изучали наличие корреляционной связи между показателя биоимпедансометрии у детей (Таблицы 41, 42).

Таблица 41. Корреляционная зависимость жировой массы и некоторыми показателями состава тела у обследованных детей (n=188)

Группа	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
Жировая масса и масса тела	$r=+0,845; p<0,05$	$r=+0,971; p<0,05$	$r=-0,699; p<0,05$
Жировая масса и безжировая масса	$r=+0,689; p<0,05$	$r=+0,838; p<0,05$	$r=+0,544; p<0,05$
Жировая масса и тощая масса	$r=+0,723; p<0,05$	$r=+0,837; p<0,05$	$r=+0,324; p<0,05$
Жировая масса и мышечная масса	$r=+0,618; p<0,05$	$r=+0,834; p<0,05$	$r=+0,541; p<0,05$
Жировая масса и фазовой угол	$r=-0,495; p<0,05$	$r=-0,034; p>0,05$	$r=-0,084; p>0,05$

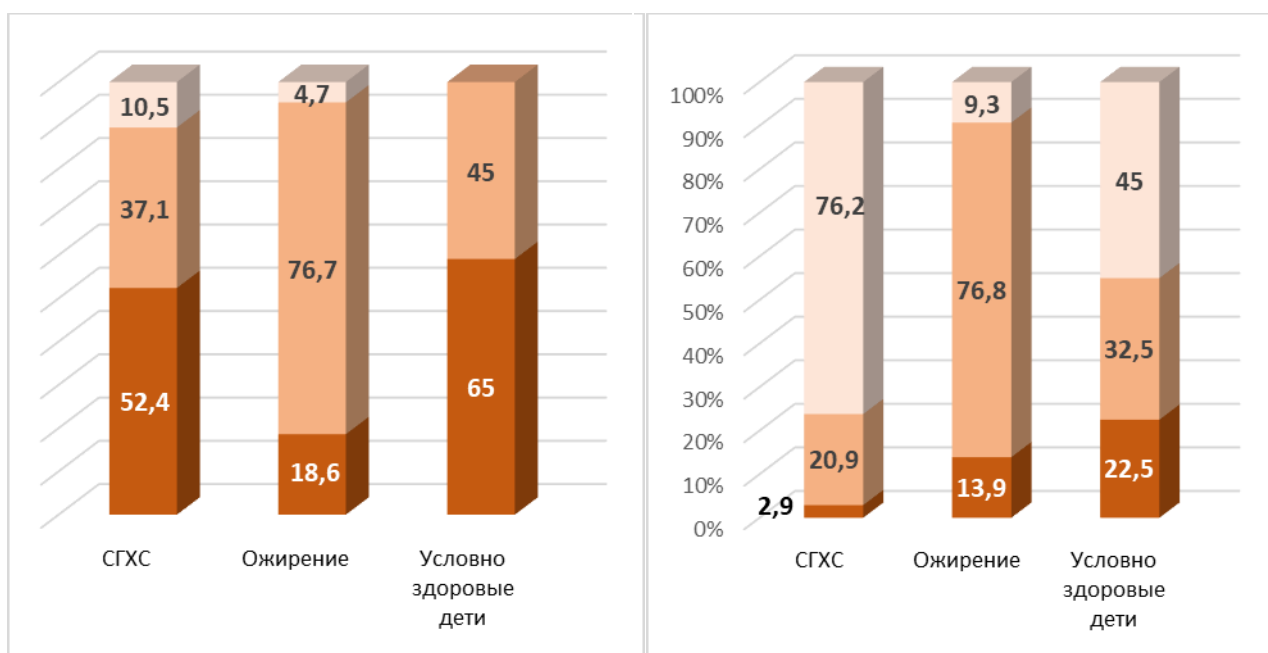
Таблица 42 – Корреляционная зависимость мышечной массы и некоторыми показателями состава тела у обследованных детей (n=188)

Показатель	Группа		
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)
Мышечная масса и протеины	$r=+0,999; p<0,05$	$r=+0,999; p<0,05$	$r=+0,999; p<0,05$
Мышечная масса и общая жидкость	$r=+0,999; p<0,05$	$r=+0,999; p<0,05$	$r=+0,999; p<0,05$
Мышечная масса и активная клеточная масса	$r=+0,993; p<0,05$	$r=+0,999; p<0,05$	$r=+0,998; p<0,05$
Мышечная масса и фазовый угол	$r=+0,628; p<0,05$	$r=+0,011; p>0,05$	$r=+0,685; p<0,05$

Количество жировой массы имеет прямую статистически значимую корреляционную зависимость различной силы с массой тела, безжировой, тощей и мышечной массами у всех обследованных детей. Обратная корреляционная зависимость между количеством жировой массы и величиной фазового угла обнаружена только у детей с СГХС ($r=-0,495; p<0,05$). При этом низкий уровень жировой массы не ассоциирован с более низкими значениями ХС и ЛПНП в сыворотке крови.

С ростом массы тела увеличивается содержание мышечной массы в организме у детей во всех группах. Количество протеинов в организме имеет прямую сильную статистически значимую корреляционную зависимость с повышением мышечной массы у всех детей, принявших участие в исследовании. Мышечная масса также коррелирует с общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкостью, активной клеточной массой, содержащимися в организме. Мышечная масса имеет прямую средней силы статистически значимую корреляционную зависимость с величиной фазового угла в группах 1 и 3.

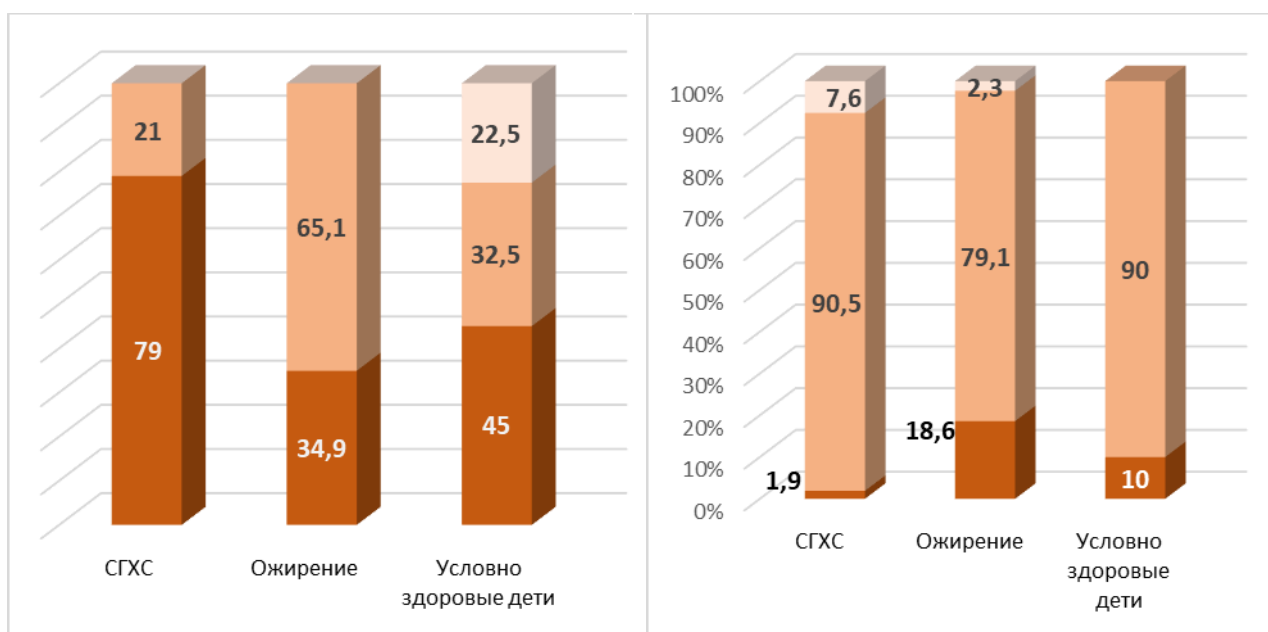
Показатели основного обмена, измеренного методом непрямой калориметрии, представлены на Рисунке 25.



Уровень основного обмена (ккал/сут)

Скорость окисления углеводов (г/сут)

- снижение
 - норма
 - превышение



Скорость окисления жиров (г/сут)

Скорость окисления белков (г/сут)

- снижение
 - норма
 - превышение

Рисунок 25 – Распределение основных показателей основного обмена, измеренный методом непрямой калориметрии у обследованных детей (n=188), %

55 (52,4%) детей с СГХС имели повышенный уровень основного обмена на 16,0 [6,0; 45,0] %, что сопоставимо с условно здоровыми детьми, у которых в 64% случаев регистрировалось повышение основного обмена на 15,0 [9,0; 21,0] %. У 8 (18,6%) детей с ожирением отмечалось повышение основного обмена на 6,2 [6,0; 17,9] %. Снижение уровня основного обмена отмечено у 11 (10,5%) детей с СГХС на 4,3 [1,5; 16,3] %, у 2 (4,7%) детей с ожирением – на 5 [1,6; 17,5] %.

У 80 (76,2%) детей с СГХС скорость окисления углеводов была снижена на 63,0 [36,0; 85,0] %, при этом скорость окисления жиров у них вероятнее всего, компенсаторно, регистрировалась повышенной на 44,0 [26,0; 62,0] %, а скорость окисления белка практически у всех детей из 1 группы была в пределах нормальных значений. У 33 (76,7%) детей с ожирением скорость окислений углеводов и жиров была в норме. У 6 (14,8%) пациентов с ожирением скорость окисления углеводов регистрировалась повышенной на 34,5 [19,0; 42,0] %, в то время как снижение окисления скорости жиров у детей с ожирением не отмечалось. У 4 (9,3%) детей с ожирением скорость окисления углеводов была снижена на 48,0 [43,0; 73,0] %. 13 (32,5%) условно-здоровых детей имели нормальные скорости окисления углеводов и жиров, при этом у 9 скорость углеводов была сниженной на 38,5 [22,7; 55,3] %. Скорость окисления белка у подавляющего большинства обследованных детей из всех групп была нормальной.

Анализ результатов основного обмена показан в Таблице 43.

Таблица 43 – Медиана показателей основного обмена у обследованных детей (n=188), Me [LQ25; UQ75])

Показатели	Группа			p
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
ДК	0,78 [0,75; 0,82]	0,85 [0,81; 0,86]	0,88 [0,80; 0,97]	p>0,05
Q, ккал	1246 [1120; 1423]	1629 [1530; 1896]	1416 [1311; 1484]	p*
Q мин, ккал	1032 [899; 1206]	1455 [1366; 1512]	1193 [1061; 1212]	p*
Q макс, ккал	1261 [1098; 1474]	1790 [1670; 1952]	1458 [1296; 1481]	p*
СОУ, л/сут	87,5 [57,3; 146,3]	205,1 [170,1; 246,6]	175,9 [106,6; 279,6]	p*
СОУ мин	154,2 [140,0; 179,2]	202,6 [187,9; 236,5]	171,8 [161,9; 182,8]	p*
СОУ макс	231,0 [209,9; 268,7]	303,9 [281,8; 354,8]	257,7 [242,9; 274,1]	p*
СОУ, ккал	349,8 [209,8; 567,9]	822,4 [680,2; 986,5]	703,3 [426,2; 1118,2]	p*
СОУ мин	616,5 [559,0; 716,6]	810,5 [778,7; 946,1]	687,2 [647,1; 731,0]	p*
СОУ макс	925,7 [840,9; 1075,0]	1215,8 [1127,1; 1419,1]	1030,8 [970,8; 1096,5]	p*
СОЖ, г/сут	34,6 [31,0; 39,6]	42,3 [43,3; 52,6]	38,2 [35,9; 40,6]	p†
СОЖ мин	34,3 [31,0; 39,8]	45,0 [41,7; 52,6]	37,6 [34,2; 40,1]	p†
СОЖ макс	68,4 [62,1; 79,6]	90,0 [83,5; 105,1]	76,3 [71,9; 81,3]	p†
СОЖ, ккал	830,1 [656,7; 909,0]	822,4 [714,2; 1060,5]	606,0 [215,1; 909,1]	p††
СОЖ мин	311,4 [297,7; 355,9]	407,4 [389,0; 473,0]	343,6 [323,8; 365,5]	p†
СОЖ макс	623,1 [560,0; 711,9]	814,7 [778,7; 946,1]	687,2 [647,1; 731,0]	p*
СОБ, л/сут	46,7 [42,3; 53,4]	61,1 [57,9; 71,1]	53,1 [49,2; 55,7]	p†
СОБ мин	38,7 [33,7; 45,2]	54,9 [51,2; 59,1]	44,7 [39,8; 45,0]	p†
СОБ макс	56,3 [47,0; 62,7]	76,1 [71,0; 81,8]	61,9 [55,1; 63,0]	p†
СОБ, ккал	189,5 [167,9; 226,7]	251,2 [233,6; 289,2]	212,3 [196,6; 222,7]	p*
СОБ мин	154,8 [134,4; 181,0]	220,1 [206,9; 236,3]	197,4 [155,2; 201,5]	p*
СОБ макс	212,4 [186,4; 250,5]	304,9 [286,6; 327,3]	247,8 [220,4; 252,0]	p*

Примечания ¹: ДК – дыхательный коэффициент, СОУ – скорость окисления углеводов, СОЖ – скорость окисления жиров, СОБ - скорость окисления белков.

Примечания ²: p* - статически значимые различия получены между всеми группами (1,2,3);

p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют,

p†† - статически значимые различия получены между группами (1 и 3, 2 и 43), группы 1 и 2 статистически значимых различий не имеют.

При исследовании основного обмена установлено, что ДК был в пределах нормы у всех обследованных детей с СГХС, ожирением и условно здоровых детей. Медиана СОУ у детей с СГХС находилась ниже медианы индивидуальных референсных значений, в то время как медиана данного показателя была несколько выше нижней границы индивидуальной нормы у пациентов с ожирением и условно здоровых детей. Медиана СОЖ у детей с СГХС находилась в пределах рекомендуемой индивидуальной нормы, у детей с ожирением – ниже рекомендуемой нормы, а у детей без сопутствующей патологии – по нижней границе нормы. Медиана СОБ во всех группах соответствовала индивидуальным нормам.

Нами была изучена корреляционная зависимость между некоторыми показателями основного обмена и композиционного анализа состава тела (Таблица 44).

Таблица 44 – Корреляционная зависимость энерготрат покоя и дыхательного коэффициента со скоростью окисления основных макронутриентов (n=188)

Показатель	Группа			
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	1,2,3 (n=188)
Энерготраты и СОУ (г/с)	$r=+0,666; p<0,05$	$r=-0,070; p>0,05$	$r=-0,247; p>0,05$	$r=+0,539; p<0,05$
Энерготраты и СОЖ (г/с)	$r=+0,401; p<0,05$	$r=-0,214; p>0,05$	$r=+0,817; p<0,05$	$r=+0,295; p>0,05$
Энерготраты и СОБ (г/с)	$r=+0,993; p<0,05$	$r=+0,991; p<0,05$	$r=+0,998; p<0,05$	$r=+0,998; p<0,05$
Энерготраты и ДК	$r=+0,351; p<0,05$	$r=-0,563; p>0,05$	$r=-0,057; p>0,05$	$r=+0,137; p>0,05$
ДК и СОУ (г/с)	$r=+0,886; p<0,05$	$r=+0,842; p<0,05$	$r=+0,977; p<0,05$	$r=+0,887; p<0,05$
ДК и СОЖ (г/с)	$r=+0,602; p<0,05$	$r=+0,202; p>0,05$	$r=-0,081; p>0,05$	$r=+0,143; p>0,05$
ДК и СОБ (г/с)	$r=+0,348; p>0,05$	$r=-0,563; p>0,05$	$r=-0,057; p>0,05$	$r=+0,134; p>0,05$

Примечания: ДК – дыхательный коэффициент, СОУ – скорость окисления углеводов, СОЖ – скорость окисления жиров, СОБ – скорость окисления белков.

Была обнаружена прямая сильная статистически значимая корреляционная зависимость между величиной основного обмена и СОБ среди обследованных детей. Основной обмен коррелировал также со СОУ ($r=+0,539$; $p<0,05$ – прямая средней силы статистически значимая корреляция) среди всех детей и в группе детей с СГХС. Обнаружена прямая сильная статистически значимая корреляция между величиной ДК и СОУ у детей во всех группах. Корреляция величины ДК с СОЖ ($r=+0,602$; $p<0,05$) отмечена только у детей из основной группы.

Результаты анализа корреляционной зависимости между некоторыми показателями основного обмена и композиционного анализа состава тела у обследованных детей представлены в Таблице 45.

Таблица 45 – Корреляционная зависимость между некоторыми показателями основного обмена и композиционного анализа состава тела ($n=188$)

Показатель	Группа			
	1 ($n=105$)	2 ($n=43$)	3 ($n=40$)	1,2,3 ($n=188$)
Энерготраты и жировая масса	$r=+0,663$; $p<0,05$	$r=+0,530$; $p<0,05$	$r=+0,563$; $p<0,05$	$r=+0,596$; $p<0,05$
СОЖ (г/с) и жировая масса	$r=+0,478$; $p<0,05$	$r=-0,228$; $p>0,05$	$r=+0,123$; $p>0,05$	$r=+0,474$; $p<0,05$
СОУ (г/с) и жировая масса	$r=+0,471$; $p<0,05$	$r=-0,461$; $p<0,05$	$r=+0,599$; $p<0,05$	$r=+0,326$; $p<0,05$
СОБ (г/с) и мышечная масса	$r=+0,783$; $p<0,05$	$r=+0,544$; $p<0,05$	$r=+0,568$; $p<0,05$	$r=+0,728$; $p<0,05$
СОБ (г/с) и протеины	$r=+0,783$; $p<0,05$	$r=+0,547$; $p<0,05$	$r=+0,576$; $p<0,05$	$r=+0,728$; $p<0,05$
СОУ (г/с) и протеины	$r=+0,535$; $p<0,05$	$r=-0,067$; $p>0,05$	$r=-0,289$; $p>0,05$	$r=+0,500$; $p<0,05$

Примечания: СОУ – скорость окисления углеводов, СОЖ – скорость окисления жиров, СОБ – скорость окисления белков.

Обнаружена прямая средней силы статистически значимая корреляционная зависимость между значением основного обмена (ккал/сут) и количеством жировой массы тела (кг) у детей во всех группах. При этом корреляция между СОЖ и жировой массой выявлена у детей с СГХС и при анализе данных показателей у всех детей без деления на группы (у пациентов с ожирением и условно здоровых детей корреляционной зависимости не обнаружено).

У детей с СГХС, условно здоровых детей существует прямая средней силы статистически значимая корреляционная зависимость между СОУ и жировой массой, в то время как у детей с ожирением данная зависимость имеет обратную связь ($r=-0,461$; $p<0,05$).

СОБ коррелирует с количеством мышечной массы и протеинов у всех обследованных детей. Чем выше СОУ, тем больше содержанием протеинов в организме, и наоборот, у детей с СГХС ($r=+0,535$; $p<0,05$). При ожирении и у условно здоровых детей такой корреляции не выявлено.

Изучение корреляционной зависимости между некоторыми показателями основного обмена и фактическим рационом питания у обследованных детей представлены в Таблице 46.

Прямая статистически значимая корреляция разной силы обнаружена в группах с СГХС и ожирением. СОЖ коррелирует с суточным потреблением ХС у детей с СГХС и условно здоровых детей. ДК имеет обратную средней силы статистически значимую корреляцию с суточным потреблением белков, жиров, углеводов, а также суточной энергетической калорийностью рациона. Возможно, разница в корреляциях в ДК и данными фактического потребления основных макронутриентов у пациентов с ожирением детей по сравнению с детьми СГХС и условно здоровыми детей связана с высокой калорийностью рациона питания детей с ожирением за счет преобладания всех основных макронутриентов.

Таблица 46 – Корреляционная зависимость между некоторыми показателями основного обмена и фактическим рационом питания у обследованных детей (n=188)

Показатель	Группа			
	1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	1,2,3 (n=188)
Энерготраты и энергетическая калорийность рациона	$r=+0,331$; $p<0,05$	$r=+0,604$; $p<0,05$	$r=-0,327$; $p>0,05$	$r=0,460$; $p<0,05$
СОУ (г/с) и суточное потребление углеводов	$r=-0,105$; $p>0,05$	$r=-0,351$; $p>0,05$	$r=+0,577$; $p>0,05$	$r=+0,243$; $p>0,05$
СОУ (г/с) и суточное потребление жиров	$r=+0,488$; $p<0,05$	$r=-0,153$; $p>0,05$	$r=+0,328$; $p>0,05$	$r=+0,356$; $p<0,05$
СОЖ (г/с) и суточное потребление жиров	$r=+0,471$; $p>0,05$	$r=-0,262$; $p>0,05$	$r=+0,048$; $p>0,05$	$r=+0,398$; $m=\pm 0,097$
СОЖ (г/с) и суточное потребление ХС	$r=+0,519$; $p<0,05$	$r=+0,004$; $p>0,05$	$r=0,568$; $p<0,05$	$r=+0,458$; $p<0,05$
СОЖ (г/с) и суточное потребление углеводов	$r=+0,271$; $p>0,05$	$r=-0,288$; $p>0,05$	$r=-0,210$; $p>0,05$	$r=+0,287$; $p>0,05$
СОБ (г/с) и суточное потребление белков	$r=+0,101$; $p>0,05$	$r=+0,692$; $p<0,05$	$r=+0,064$; $p>0,05$	$r=+0,291$; $p>0,05$
ДК и суточное потребление углеводов	$r=-0,055$; $p>0,05$	$r=-0,732$; $p<0,05$	$r=-0,289$; $p>0,05$	$r=+0,012$; $p>0,05$
ДК и суточное потребление жиров	$r=+0,447$; $p<0,05$	$r=-0,452$; $p<0,05$	$r=+0,056$; $p>0,05$	$r=+0,062$; $p>0,05$
ДК и суточное потребление белков	$r=+0,445$; $p<0,05$	$r=-0,452$; $p<0,05$	$r=+0,406$; $p>0,05$	$r=+0,249$; $p>0,05$
ДК и энергетическая калорийность рациона	$r=+0,282$; $p>0,05$	$r=-0,730$; $p<0,05$	$r=-0,022$; $p>0,05$	$r=+0,054$; $p>0,05$

Примечания: ДК – дыхательный коэффициент, СОУ – скорость окисления углеводов, СОЖ – скорость окисления жиров, СОБ – скорость окисления белков.

Таким образом, физическое развитие детей с СГХС было преимущественно средним, гармоничным, а у 1/4 детей отмечался дефицит массы тела от легкой до

тяжелой степени. При этом уровень основных показателей липидного обмена не зависел от физического развития пациентов. В настоящее время у большинства педиатров отсутствует настороженность в отношении наличия у детей нарушений липидного обмена. Исследование липидного профиля проводится зачастую лишь у детей с избыточной массой тела и ожирением, а у детей с нормальной массой тела или дефицитом массы тела данная патология остается не диагностированной.

Анализ концентрации жирорастворимых витаминов выявил, что среди обследованных детей с СГХС нормальный уровень витамина D отмечался у 28,5%, что в 4,3 раза чаще, чем у детей с ожирением, и в 1,5 раза чаще, чем у условно здоровых детей. При этом снижение уровня витамина D выявлено у большинства детей с СГХС, ожирением и условно здоровых детей (66,7%, 93,1% и 80,5%, соответственно). Для детей с СГХС характерно повышение содержания витамина E в сыворотке крови. У большинства обследованных детей с СГХС и ожирением потребление ХС с пищей находится выше рекомендованных 200 мг/сут и 300 мг/сут, соответственно. При этом среднесуточное потребление жиров у детей с СГХС значительно ниже рекомендованных возрастных норм.

3.3 Комплексная терапия детей с гиперхолестеринемией

3.3.1 Оптимальные дието- и фармакотерапия для детей с гиперхолестеринемией

Всем пациентам в зависимости от выявленных изменений на основании результатов проведенного комплексного обследования назначалась комплексная терапия (диета и лекарственные препараты).

Первой линией лечения ГХС было назначение диетотерапии с преимущественным ограничением насыщенных жиров. Всем детям с повышенным уровнем холестерина назначалась диета на основе стола 5 с исключением острого, жирного, жареного на масле, солений и маринадов, газированные напитки, колбасные изделия, пряностей и приправ, соусов (таких

как кетчуп, уксус, хрен, горчица, майонез). Учитывая характер основного заболевания, рекомендовалось ограничение жиров животного происхождения, легкоусвояемых углеводов (сахар, сдоба, консервы, соки и др.). В рационе ограничивались продукты, содержащие высокое количество холестерина (желток куриного яйца, желток перепелиных яиц, ракообразные) до 2-3 раз в неделю. Ежедневно предлагалось употребление растительных масел (льняное, тыквенное, грецкого ореха, кунжутное, рапсовое) в виде добавления к готовым блюдам. С целью профилактики йоддефицитного состояния было показано использование в приготовлении йодированной соли (5 г/сут). Суточная калорийность рациона рассчитывалась с учетом возраста, результатов основного обмена и коэффициента физической активности. Примеры рекомендованного рациона питания для детей с СГХС, ожирением и условно здоровых детей в возрасте от 7 до 11 лет приведены в Приложении А.

Для снижения уровня ХС пациентам назначалась желчегонная терапия, пробиотики, омега-3 жирные кислоты, масло, содержащее среднецепочечные триглицериды 77% или 100%. ХС является одним из компонентов желчи. С целью стимулирования желчевыделения при наличии признаков дисфункции билиарного тракта рекомендовались желчегонные препараты. Существует мнение, что пробиотики за счет улучшения состава микрофлоры кишечника могут положительно влиять на снижение ХС [23], [70]. Добавление омега 3 ПНЖК может способствовать снижению ЛП (а) [91] и ХС, а также повышению ЛПВП у пациентов с СГХС [36]. При необходимости назначался колекальциферол, витамины А и Е, липоевая кислота, экстракт плодов расторопши.

При отсутствии эффективности диеты или не соблюдения вышеуказанных рекомендаций в случае сохранения показателей ХС и ЛПНП выше целевых значений (5,2 ммоль/л и 3,5 ммоль/л, соответственно) с согласия детей старше 14 лет и родителей детей старше 8 лет решался вопрос о назначении гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут.

Детям с ожирением была рекомендована нормокалорийная диета и соблюдение питьевого режима в соответствии с возрастными потребностями.

Рекомендовалось исключение или резкое ограничение напитков с добавленными сахарами, частое дробное питание с уменьшением разовых объемов порций.

Принимая во внимание разную этиологию нарушений липидного обмена, фармакотерапия имела определенные различия. Для детей с СГХС в качестве гиполипидемической терапии принимались разрешенные для детей с установленным диагнозом СГХС (аторвастатин в дозе 10мг/сут). В случаях сохранения высокой ГТГ у детей с наследственно обусловленной ГТГ на фоне соблюдения диеты и регулярного приема СЦТ, а также при наличии в анамнезе приступов острого панкреатита детям с наследственной ГТГ к терапии были подключены фибраты.

Анализ предоставленной первичной медицинской документации показал, что медиана возраст впервые выявленного повышения ХС (Таблица 47) составила 7,3 [5,9; 7,8] лет.

Таблица 47 – Значения ХС и ЛПНП у детей с СГХС при первичном выявлении изменений в липидограмме и на момент первичной госпитализации (n=105), Ме [LQ25; UQ75]

Возраст дебюта, г*	Медиана ХС в дебюте*	Медиана ЛПНП в дебюте*	Возраст обращения в клинику*
7,3 [5,9; 7,8]	7,7 [6,7; 8,6]	5,9 [4,7; 7,2]	8,9 [6,4; 11,7]

Примечания: *На основании медицинской документации

Минимальное значение ХС составило 6,1 ммоль/л, ЛПНП – 3,9 ммоль/л, а максимальная концентрация ХС составила 11,7 ммоль/л, ЛПНП – 9,1 ммоль/л.

Были проанализированы значения ХС и ЛПНП у детей с СГХС в зависимости от приверженности к соблюдению рекомендаций по коррекции диеты, полученных по месту жительства. Все дети были поделены на 2 группы: те, которые соблюдали их, и те, которые не соблюдали (Таблица 48).

Таблица 48 – Значения ХС и ЛПНП у детей с СГХС в зависимости от получаемого лечения без гиполипидемической терапии (n=105), Me [LQ25; UQ75]

Показатель	Без диеты (n =47)		p	С диетой (n=58)		p
	ХС первично	ХС в клинике		ХС первично	ХС в клинике	
ХС	8,4 [6,9; 8,9]	7,8 [7,5; 8,9]	>0,05	7,5 [6,5; 8,1]	6,5 [5,3; 6,6]	<0,05
ЛПНП	6,6 [5,2; 7,2]	6,2 [5,7; 6,9]	>0,05	5,5 [4,7; 6,2]	4,7 [3,5; 4,9]	<0,05
Возраст	7,2 [4,3; 10,1]	9,6 [5,4; 11,7]	-	7,5 [6,2; 9,1]	8,8 [4,7; 6,5]	-

На момент поступления в клинику 47 (44,8%) детей с СГХС не получали рекомендаций по коррекции режима питания или соблюдали их нерегулярно. За 2,4 [1,5; 4,5] года с момента первичного выявления ГХС медиана концентрации ХС у данных пациентов снизилась незначительно с 8,4 [6,9; 8,9] ммоль/л до 7,8 [7,5; 8,9] ммоль/л, ЛПНП с 6,6 [5,2; 7,2] ммоль/л до 6,2 [5,7; 6,9] ммоль/л. У всех детей с СГХС уровень ХС и ЛПНП в сыворотке крови находился выше целевых значений (>5,2 и >3,5 ммоль/л, соответственно).

58 (55,2%) детей с СГХС придерживались рекомендациям по соблюдению диеты с ограничением насыщенных жиров, полученные педиатром или гастроэнтерологом по месту жительства, на фоне соблюдения которой в течение 2,4 [1,5; 4,5] лет отмечено достоверное снижение ХС с 7,5 [6,5; 8,1] ммоль/л до 6,5 [5,3; 6,6] ммоль/л (p<0,05), концентрация ЛПНП снизилась с 5,5 [4,7; 6,2] ммоль/л до 4,7 [3,5; 4,9] ммоль/л. При этом у 101 (96,2%) пациента с СГХС показатели ХС и ЛПНП находились выше целевых значений, у 4 (3,8%) детей уровни ХС и ЛПНП нормализовались. Однако при дальнейшем динамическом наблюдении пациентов, не получавших гиполипидемическую терапию, уровень ХС и ЛПНП вновь повышался выше референсных значений.

Медиана возраста обращения в клинику для обследования после впервые выявленного ХС – 8,9 [6,4; 11,7] ммоль/л. Катамнестическое обследование проведено 60 детям с СГХС с целью оценки эффективности проводимого лечения (Таблица 49).

Таблица 49 – Показатели липидного профиля у детей с СГХС (n=60), Ме [LQ25; UQ75]

Показатель	Исходно		В клинике	
	ХС	ЛПНП	ХС	ЛПНП
Без диеты (n =15)*	8,1 [7,3; 8,7]	7,4 [5,9; 8,1]	7,9 [7,4; 8,6]	6,7 [5,4; 7,6]
На фоне диеты (n=32)**	7,1 [6,8; 8,1]	5,9 [5,3; 6,8]	6,4 [5,4; 6,6]	4,5 [3,7; 4,9]
Статины (n =13)**	8,1 [7,5; 9,2]	6,5 [5,9; 7,2]	5,4 [4,8; 5,5]	3,8 [3,6; 4,2]

Примечания:

* статистически значимых различий между ХС и ЛПНП не выявлено

** статистически значимые получены между ХС и ЛПНП

Все дети были поделены на 3 группы в зависимости от комплаентности соблюдения диеты и рекомендаций по гиполипидемической терапии. Уровень ХС и ЛПНП в группе детей, не соблюдавших диету, снизился на 0,2 ммоль/л. У пациентов с СГХС, придерживающихся диеты, отмечается более значимая положительная динамика (ХС снизился на 1,2 ммоль/л, ЛПНП – на 1,1 ммоль/л).

Терапию статинами в минимальной дозе 10 мг/сут получали 13 детей в возрасте от 8,1 до 16,9 лет при отсутствии эффективности или несоблюдения диеты в течение 3-6 месяцев. У детей, получавших гиполипидемическую терапию статинами, медианы ХС и ЛПНП находились в пределах целевых значений. У 3 (23,1%) пациентов с СГХС показатели ЛПНП были выше целевых значений в связи с нерегулярным приемом препарата и не соблюдению режима питания. У одной пациентки уровень ЛПНП находился в диапазоне 4,1-4,5 ммоль/л (биохимический анализ крови проводился в течение 3 месяцев с периодичностью 1 раз в месяц) при условии ежедневного приема статинов в дозе 10 мг/сут и соблюдения рекомендованной диеты. В связи с этим доза была повышена до максимально разрешенной у детей – 20 мг/сут под контролем переносимости. На основании полученных данных можно сделать вывод, что при соблюдении рекомендаций по ограничению насыщенных жиров в рационе значения ХС и ЛПНП имели тенденцию к снижению. На фоне приема статинов у 2 пациентов

однократно отмечалось повышение КФК до 5 норм, при контроле в динамике через 3 дня КФК находилось в пределах нормы.

Дети с ожирением в течение госпитализации находились на нормокалорийной диете. Липидный профиль исследовался при поступлении и через 8 дней соблюдения строгой диеты и занятиями ЛФК по индивидуальному графику (Таблица 50).

Таблица 50 – Показатели липидного профиля у детей с ожирением при контрольном исследовании (n=43), Me [LQ25; UQ75]

Показатель	Диета 8Д (n =43)		p
	ХС при поступлении	ХС через 8 дней	
ХС	5,78 [5,48; 5,92]	4,65 [4,13; 4,98]	<0,05
ЛПНП	3,8 [3,57; 4,18]	3,11 [2,86; 3,45]	<0,05

У всех детей с СГХС при контроле основные показатели липидограммы – ХС и ЛПНП достигли референсных значений, что говорит об эффективности проводимых мероприятий по коррекции образа жизни.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что при соблюдении диеты с ограничением насыщенных жиров и продуктов, содержащих высокое количество ХС, у детей с СГХС отмечается тенденция к снижению концентрации ХС и ЛПНП в сыворотке крови. У детей с ожирением приверженность к диетотерапии достоверно снижает уровень ХС и ЛПНП до референсных значений.

3.3.2 Оценка фактического рациона питания методом анкетирования

С целью оценки фактического питания и приверженности к соблюдению рекомендаций по коррекции рациона, полученных после первой госпитализации, было проведено анкетирование (Приложение Б), в котором приняло участие 21 человек с СГХС, из которых 15 (71,4%) девочек и 6 (28,6%) мальчиков. В возрасте от 11 до 17 лет 10 (47,6%) детей отвечали на вопросы самостоятельно, у 11

(52,4%) пациентов с СГХС анкета была заполнена родителями. Анкета, разработанная самостоятельно была предложена к заполнению в ходе повторной госпитализации. При анализе ответов на вопросы анкеты были использованы следующие статистические методы: вычисление относительных показателей, средних величин и их ошибок, корреляционный анализ.

Анализ анкеты продемонстрировал, что 19 (90,5%) опрошенных не ведут пищевой дневник, 20 (95,3%) - не знают примерную суточную калорийность рациона и ни один человек не знает сколько ХС в сутки он получает вместе с пищей. Рациональным считается 4-х разовое питание, когда самым калорийным приемом пищи (30-35% от суточной калорийности рациона) является обед, 25% приходится на первый завтрак, 20-25% – на ужин, самым легким приемом пищи является второй завтрак или полдник, который содержит около 15-20% от суточной калорийности рациона [5]. Наиболее калорийным приемом пищи является завтрак у 8,9% опрошенных, обед – у каждого второго ребенка с СГХС, ужин – у 40,9%, при этом один опрошенный пациент считал, что энергетическая ценность завтрака и обеда одинаково высокая. Стоит отметить, что 18 (85,7%) опрошенных отмечают, что они изменили рацион питания после установления диагноза СГХС. Только 2 (9,5%) ежедневно соблюдают рекомендованную диету, 14 (66,7%) детей или их законных представителей считают, что они в целом придерживаются рекомендаций по ограничению насыщенных жиров, а 5 (23,8%) человек ответили, что соблюдают диету редко (1-2 раза в неделю). Были проанализированы причины, по которым пациенты нерегулярно придерживались рекомендованному питанию (Рисунок 26).

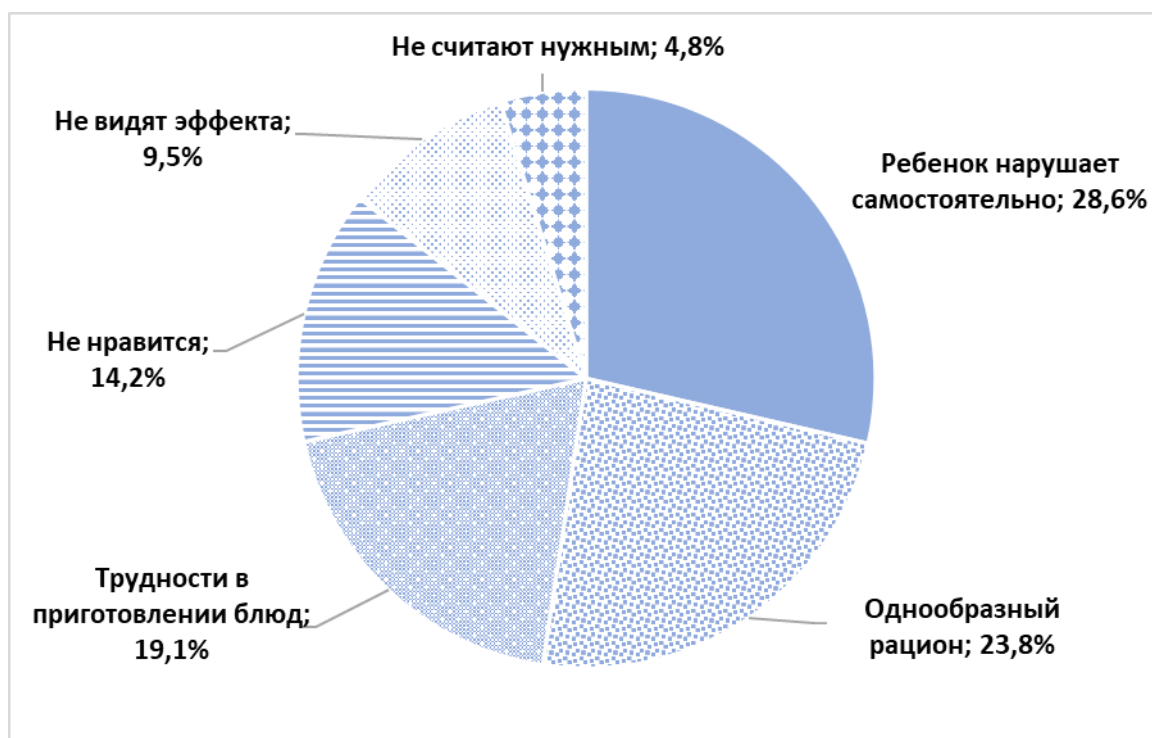


Рисунок 26. Причины несоблюдения диеты по ограничению насыщенных жиров в рационе (n=21), %

При ответе на вопросы 6 (28,6%) родителей указали, что их ребенок нарушает диету самостоятельно по причинам, которые они затрудняются указать. Наиболее частыми причинами отсутствия приверженности рекомендациям являются однообразный рацион (n=5, 23,8%) и трудности в приготовлении блюд или покупки продуктов (n=4, 19,1%); троим (14,2%) детям не нравится вкус блюд, содержащих небольшое количество насыщенных жиров. 2 (9,5%) пациента не уверены в эффекте от соблюдения диеты и 1 (4,8%) не считает нужным менять привычный рацион питания.

С целью получения альтернативного представления о рационе питания детей с СГХС наряду с оценкой данных фактического дневника питания в течение 3-7 дней, в анкету были включены вопросы с указанием регулярности приема и объема разовых порций определенных продуктов, которые были рекомендованы к ограничению или, наоборот, к включению в ежедневный прием. Полученные результаты представлены в Таблице 51.

Таблица 51 – Частота употребления определенных продуктов питания у детей с СГХС (n=21)

Продукты	Кол-во детей, употребляющих продукты		Кратность приема	Средний объем суточной порции, г
	%	чел		
Продукты, богатые клетчаткой и растительными жирами (рекомендованы к ежедневному употреблению = первая ступень пирамиды питания)				
Овощи	95,2	20	1-2 р/д	195 ± 5,8
Фрукты	100	21	1-2 р/д	221,4 ± 12,3
Растительное масло	71,4	15	1 р/д	17,7 ± 2,1
Продукты, содержащие животные белки и жиры (рекомендованы к употреблению 0-2 раза в день = вторая ступень пирамиды питания)				
Птица	100	21	1 р/д	119,5 ± 7,6
Орехи	76,2	16	3 р/нед	41,3 ± 5,6
Яйцо (куриные, перепелиные)	95,2	20	2-3 р/нед	120 ± 7,5
Белая рыба	57,1	12	1-2 р/нед	109 ± 9,4
Красная рыба	38,1	8	2-3 р/мес	118 ± 10,2
Морепродукты (кальмары, мидии и др.)	19,1	4	3 р/мес	156,3 ± 5,7
Морепродукты (ракообразные)	57,1	12	2-3 р/мес	146,7 ± 5,2
Молочные продукты (рекомендованы к употреблению 1-2 раза в день = вторая ступень пирамиды питания)				
Молочные продукты	80,9	17	6-7 р/нед	184,1 ± 9,4
Сыр	95,2	20	5-6 р/нед	43 ± 2,5
Продукты, содержащие большое количество легкоусвояемых углеводов и транс-жиров (рекомендовано сократить их употребление = верхняя ступень пирамиды питания)				
Соусы (кетчуп, майонез и др.)	66,7	14	4-5 р/нед	24,7 ± 3,3
Промышленные сладости	90,5	19	3-4 р/нед	91,6 ± 13,4
Шоколад	85,7	18	3-4 р/нед	37,8 ± 4,2
Соки (пакетированные, свежавыжатые)	80,9	17	3 р/нед	317,6 ± 17,7
Полуфабрикаты	76,2	16	2-3 р/нед	137,5 ± 4,4
Красное мясо	95,2	20	2 р/нед	125,5 ± 7,9
Фастфуд	61,9	13	1-2 р/нед	223,8 ± 13,2
Сладкие газированные напитки	52,4	11	1-2 р/нед	281,3 ± 15,4
Сало	19,1	4	3 р/мес	27,5 ± 4,2
Субпродукты	4,8	1	2 р/мес	150 ± 0

Овощи и фрукты в свежем или приготовленном виде включены в рацион питания ежедневно (в среднем 1-2 раза в день) в объеме 400 г/сутки что соответствует основным рекомендациям ВОЗ по здоровому образу жизни [12]. По данным пирамиды питания, разработанной Гарвардской школой общественного здоровья, в основании содержатся три группы продуктов (овощи, фрукты,

цельнозерновые крупы), рекомендованные к ежедневному употреблению – продукты из этих групп следует употреблять с каждым приемом пищи. Растительные масла, также находящиеся в основании Гарвардской пирамиды питания, присутствуют в питании у 15 (71,4%) детей с СГХС ежедневно, средний объем суточной порции составляет 15-20 грамм в сутки.

К продуктам, которые возможны к регулярному употреблению (до 2 раз в день) согласно Гарвардской пирамиде питания, относят белок содержащие продукты животного происхождения (мясо птицы, яйца, рыба и морепродукты) и растительного происхождения (орехи, семечки, бобовые). Все опрошенные дети отметили, что мясо птицы включено в их рацион питания в среднем 1 раз в день (≈ 220 г в сутки). Ракообразных (раки, креветки) употребляют в 3 раза большее количество пациентов с СГХС по сравнению с остальными морепродуктами (мидиями, кальмарами и т.д.) (57,1% опрошенных по сравнению с 19,1%). Яйца употребляют в пищу в среднем 2-3 раза в неделю 20 (95,2%) опрошенных пациентов, что находится в пределах допустимых норм для детей с СГХС. Однако суточная порция состоит в среднем из 2 яиц, что превышает рекомендованное суточное потребление ХС с пищей в 2 раза. Белую рыбу употребляют 12 (57,1%) опрошенных детей, что в 1,5 раза чаще по сравнению с красной рыбой, которая богата омега-3 жирными кислотами и витамином D. Орехи, содержащие большое количество белков и ненасыщенных жиров, регулярно едят 16 (76,2%) опрошенных (в среднем 3 раза в неделю по ≈ 40 г).

Молочные продукты, как основные источники кальция и витамина D, согласно Гарвардской системе питания рекомендованы к ежедневному употреблению (1-2 порции в день). Опрошенные дети с СГХС употребляли молочные продукты с жирностью до 5% присутствуют в рационе питания 80,9% пациентов практически ежедневно до 200 г/сут в среднем. 20 детей с СГХС употребляют сыры (≈ 40 -45 г) 5-6 раз в неделю (≈ 40 мг ХС в сутки).

На самой последней ступени Гарвардской пирамиды расположены продукты, употребление которых следует ограничить: красное мясо, содержащее большое количество насыщенных жиров, сливочное масло, продукты из белой

муки, сладкие газированные напитки и другие промышленные сладости. Красное мясо (говядина, свинина, баранина) дети употребляют значительно реже – 2 р/неделю, средний объем порции ≈ 125 г. 2-3 раза в неделю 16 (76,2%) пациентов с СГХС едят полуфабрикаты (котлеты, сосиски) приблизительно 140 г/сут. У 4 (19,1%) детей с СГХС в среднем 3 раза в месяц в рационе присутствует сало (≈ 30 г в сутки). Наличие субпродуктов в рационе детей с СГХС не характерно. По данным анализа ответов на анкету 1 ребенок с СГХС принимает в пищу субпродукты (150 г/сут 2 раза в месяц). В приготовленные блюда соусы добавляют 14 (66,7%) опрошенных (≈ 25 г на порцию).

В ресторанах быстрого питания хотя бы 1 раз в месяц питаются 13 (61,9%) пациентов с СГХС. При этом в среднем опрошенные дети посещают данные заведения 1-2 раза в неделю, средний объем разовой порции (бургер, картофель фри и т.д.) составляет более 200 г.

В рационе 18 (85,7%) опрошенных присутствуют шоколад и другие промышленные сладости (выпечка, мармелад, конфеты и т.д. 4 из 5 детей с СГХС 3 раза в неделю употребляет пакетированные или свежавыжатые соки около 1 стакана в сутки, при этом каждый второй пациент с СГХС (52,4%) с периодичностью 1-2 раза в неделю употребляет сладкие газированные напитки. Согласно пирамиде здорового питания, данная категория продуктов расположена в верхней части пирамиды, их потребление должно быть ограничено [12].

Регулярность употребления основных продуктов питания пациентами с СГХС представлена на Рисунках 26-32.

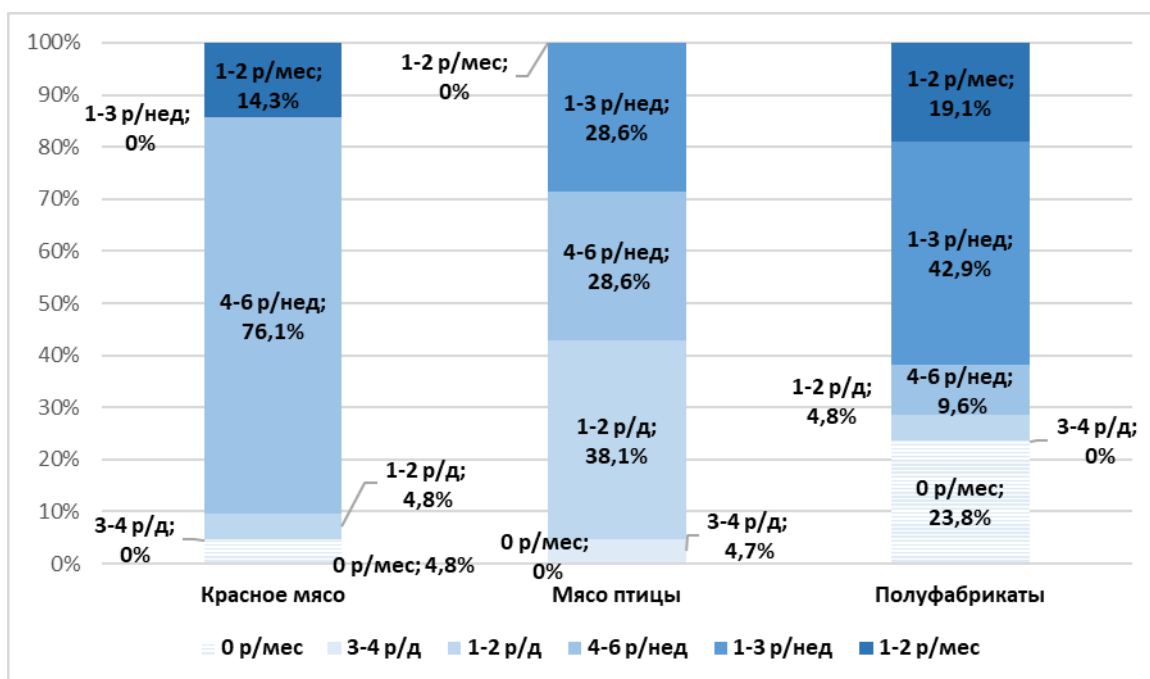


Рисунок 27 – Частота употребления красного мяса, мяса птицы и полуфабрикатов в пищу детьми с СГХС (n=21), %

Анализ регулярности приема красного мяса, мяса птицы и полуфабрикатов выявил, 16 (76,1%) детей с СГХС едят красное мясо 4-6 раз в неделю, 3 ребенка с СГХС употребляют данный продукт не чаще 1-2 раз в месяц. У 8 (38,1%) опрошенных детей мясо птицы присутствует ежедневно, что в 8 раз чаще, чем употребление красного мяса или полуфабрикатов. 5 (23,8%) детей не едят полуфабрикаты, а 4 (19,1%) пациента принимают в пищу полуфабрикаты не чаще 1-2 раз в месяц. При этом 3 из 4 едят сало 1-2 раза в месяц по 20-30 г в сутки, 1 ребенок с СГХС употребляет сало 2 раза в неделю по 30 г.

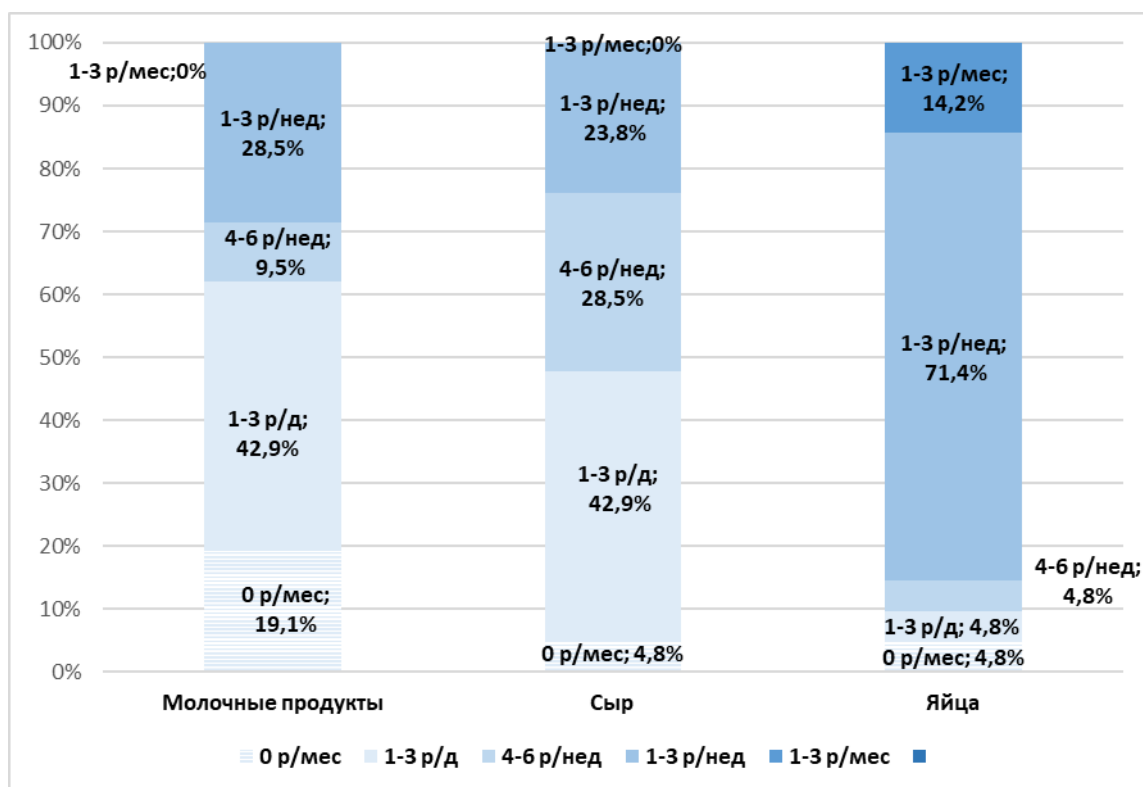


Рисунок 28 – Частота употребления молочных продуктов, сыра, яиц детьми с СГХС (n=21), %

9 (42,9%) детей с СГХС употребляют молочные продукты жирностью до 5% и сыры ежедневно 1-3 раза в день. 6 (28,5%) детей с СГХС употребляет молочные продукты 1-3 раза в неделю, а 2 (9,5%) – 4-6 раз в неделю. Цельные яйца в рационе 15 (71,4%) детей с СГХС присутствуют 1-3 раза в неделю, что укладывается в рекомендованные нормы при ГХС (до 200 мг/сут), так как 1 желток содержит суточную норму ХС, в результате чего цельный яйца не рекомендованы к ежедневному употреблению. 3 (14,2%) опрошенных лиц с СГХС едят яйца не чаще 1-3 раз в месяц.

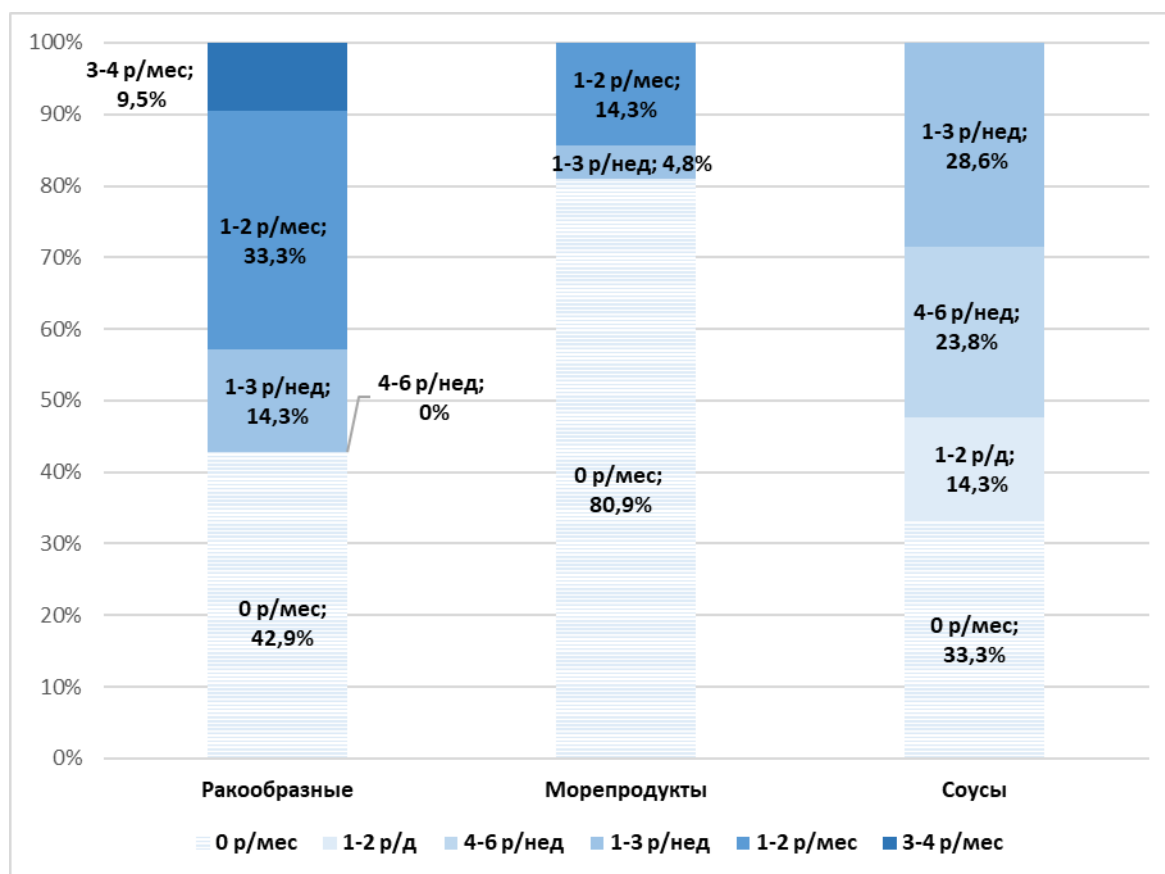


Рисунок 29 – Частота употребления ракообразных и других морепродуктов, соусов детьми с СГХС (n=21), %

Морепродукты (кальмары, мидии и др.) присутствуют в рационе у 4 (19,1%) опрошенных, при этом 12 (57,1%) детей с СГХС периодически употребляют ракообразных 7 (33,3%) пациентов с СГХС употребляет ракообразных не чаще 1-2 раз в месяц. 14 (66,7%) пациентов с СГХС добавляют к готовым блюдам соусы (кетчуп, сметана, майонез и др.), при этом 3 (14,3%) используют соусы ежедневно, а 5 (23,8%) 4-6 раз в неделю.

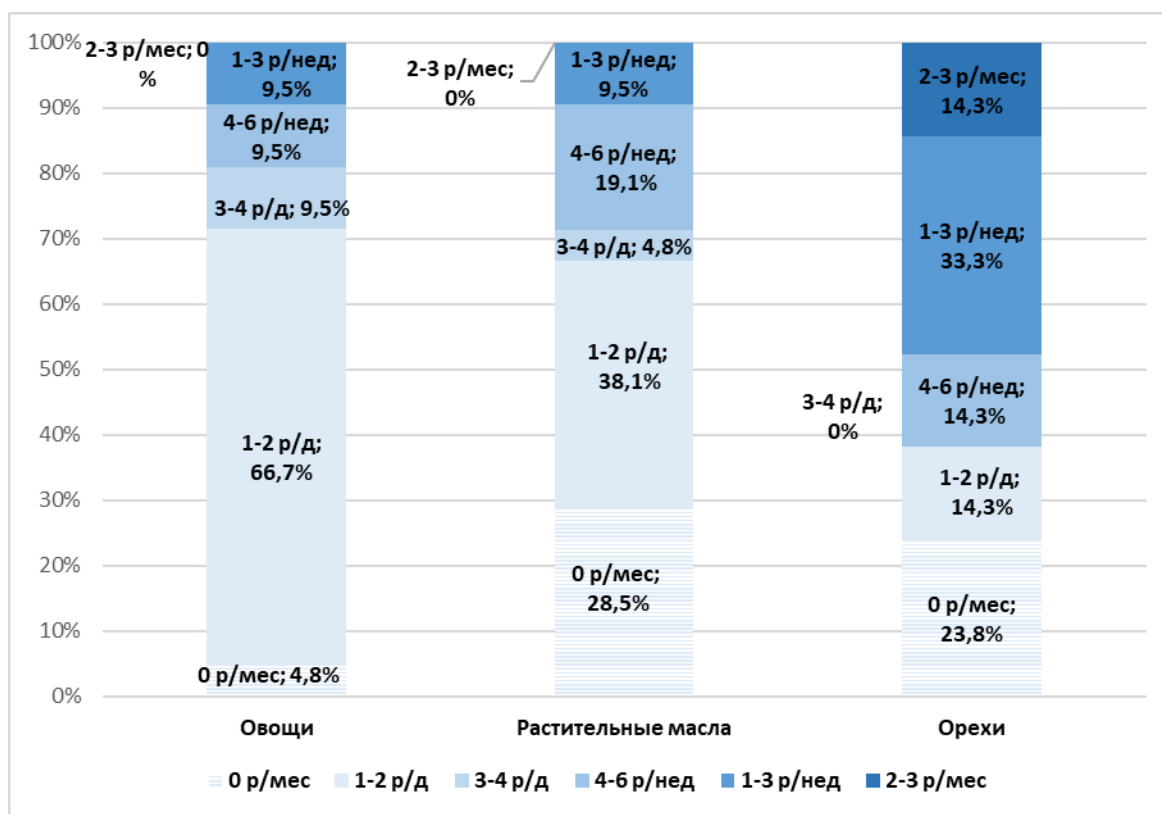


Рисунок 30 – Частота употребления овощей, растительных масел и орехов детьми с СГХС (n=21), %

Анализ потребления овощей и ненасыщенных жиров (растительных масел, орехов) показал, что в рационе большинства детей с СГХС ежедневно присутствуют овощи (66,7%, n=14), 8 (38,1%) детей ежедневно употребляют растительные масла. Обращает на себя внимание тот факт, что 2 (9,5%) опрошенных включают в питание вышеуказанные продукты 3-4 раза в день. Получены данные, что 3 (14,3%) детей с СГХС едят орехи 1-2 раза в день такое же количество детей используют орехи в качестве перекуса не чаще 2-3 раз в месяц. Каждый третий ребенок с СГХС употребляет орехи 1-2 раза в неделю, а каждый четвертый – не употребляет данный продукт в принципе.

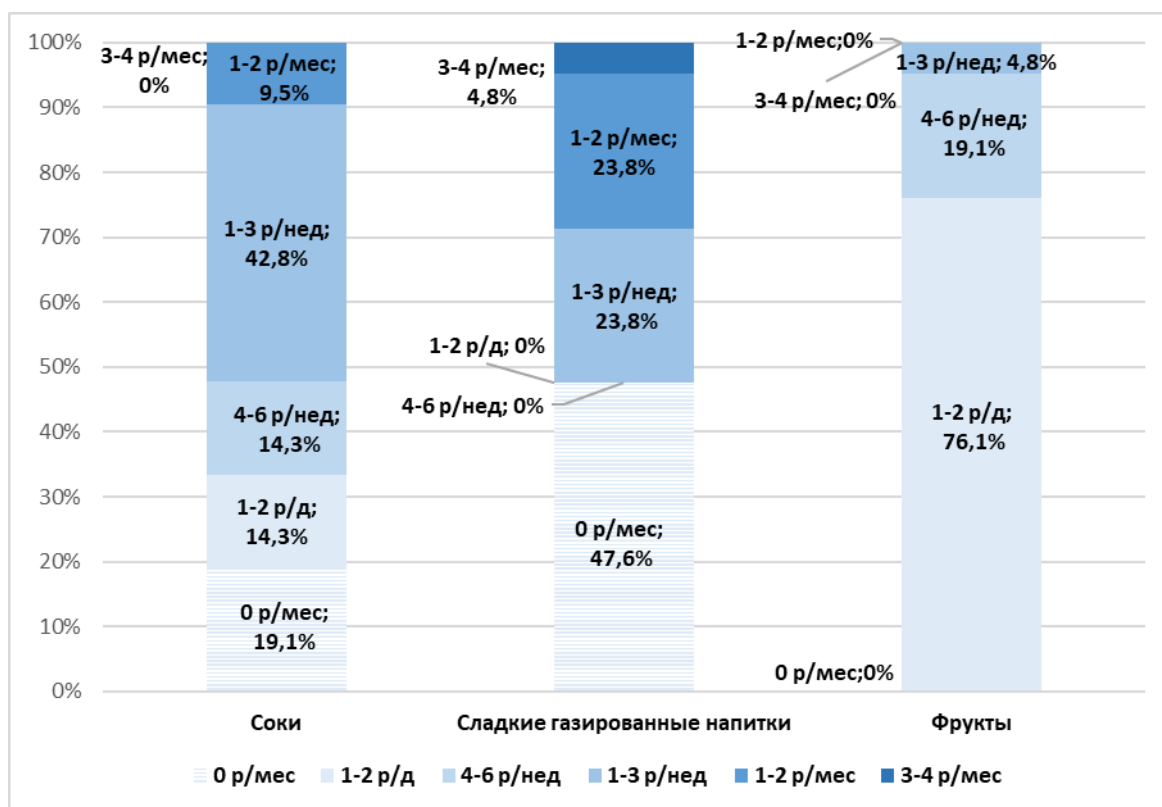


Рисунок 31 – Частота употребления соков, сладких газированных напитков, фруктов детьми с СГХС (n=21), %

В результате анкетирования выявлено, что 4 (19,1%) и 10 (47,6%) не пьют соки и сладкие газированные напитки. Проанализировано, что 3 из 4 детей с СГХС предпочитают включать в рацион фрукты ежедневно 1-2 раза в день. Каждый день пакетированные или свежавыжатые соки присутствуют в меню у 3 (14,3%) детей с СГХС, сладкие газированные напитки не употребляет ни один ребенок с СГХС ежедневно. 9 (42,8%) пациентов пьют соки 1-3 раза в неделю, что в 1,8 раз чаще, чем сладкие газированные напитки.

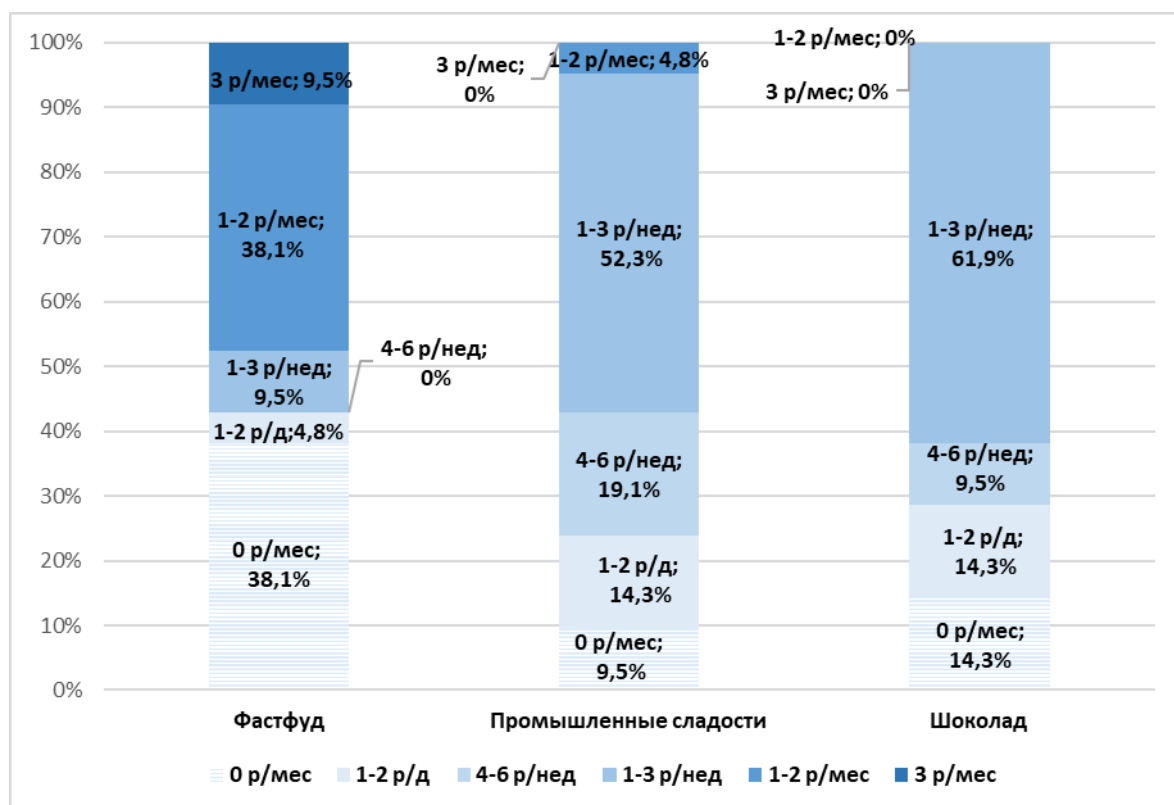


Рисунок 32 – Частота употребления фастфуда, промышленных сладостей, шоколада детьми с СГХС (n=21), %

Анализ ответов на вопросы анкеты позволил установить, что 8 (38,1%) пациентов с СГХС не имеют привычки питаться в ресторанах быстрого питания. Столько же детей употребляют фастфуд 1-2 раза в месяц. 13 (61,9%) пациентов с СГХС позволяют себе съедать промышленные сладости и шоколад не чаще 1-3 раз в неделю. 3 (14,3%) пациентов употребляют данные продукты 1-2 раза в день.

На основании полученных ответов выявлено, что в целом у большинства опрошенных пациентов основу рациона, составляют овощи, фрукты, мясо птицы, молочные продукты. Молочные продукты жирностью до 5% и сыры, со слов детей с СГХС или их родителей, присутствуют ежедневно или через день в рационе большинства детей с СГХС. Следует отметить, что сами дети или их родители стараются ограничивать промышленные сладости, шоколад, сладкие газированные напитки и соки в ежедневном питании. К тому же большинство опрошенных пациентов не употребляют регулярно продукты, содержащие высокое количество холестерина (цельные яйца, ракообразные, субпродукты).

Таким образом, пациенты с СГХС стараются придерживаться рекомендованным принципам питания. Опрос детей с СГХС методом анкетирования позволяет получить более достоверные представления о том, какие продукты и в каком количестве присутствуют в рационе пациентов за счет наличия прицельных вопросов. Однако для получения сведений о среднесуточном потреблении основных макронутриентов, ХС и калорийности рациона питания требуется оценка фактического рациона питания.

Учитывая тот факт, что в основе здорового образа жизни наряду с рациональным питанием важным является наличие ежедневной физической активности [10], в анкету были включены вопросы анкеты, позволившие оценить уровень физической активности детей с СГХС. Под физической активностью понимают движения тела, производимые скелетными мышцами и требующие расход энергии. Анализ полученных ответов позволил заключить, что 15 (28,6%) опрошенных считают, что они ведут малоподвижный образ жизни: на пешие прогулки у этих пациентов в среднем уходит 2,1 часа в неделю, что в 5 раз меньше, чем у детей, ведущих активный образ жизни (10,7 часов в неделю, что соответствует $\approx 1,5$ часов в день). Согласно международным рекомендациям ВОЗ по уровню физической активности детям и подросткам в возрасте 5-17 лет следует ограничить время, проводимое в положении сидя или лежа, желательно уделять физической активности средней и высокой интенсивности не менее 60 минут в день на протяжении всей недели [10].

Дополнительным занятиям в спортивных секциях (борьба / спортивные игры / танцы / тренажерный зал) дети с малоподвижным образом жизни уделяют в среднем 1 час в неделю, в то время как дети, ведущие активный образ жизни, тратят в среднем около 4 часов в неделю на посещение секций. Под активным времяпрепровождением (преимущественно аэробная физическая нагрузка) в анкете подразумевались катание на роликах, самокате, велосипеде, скейтборде (и др.), на которое в среднем у всех детей с СГХС уходило 3,5 часа в неделю ($\approx 1,2$ часа в день $\times 3$ раза в неделю), что соответствует международным рекомендациям ВОЗ: минимум 3 раза в неделю показаны занятия аэробной физической

активности высокой интенсивности, в том числе тем видам, которые укрепляют скелетно-мышечную систему. В целом по данным полученных результатов опроса – 15 (71,4%) детей с СГХС придерживаются рекомендациям ВОЗ по ежедневной активности. Анализ физической активности подростков во всем мире показал, что более 80% испытывают недостаток физической активности [10].

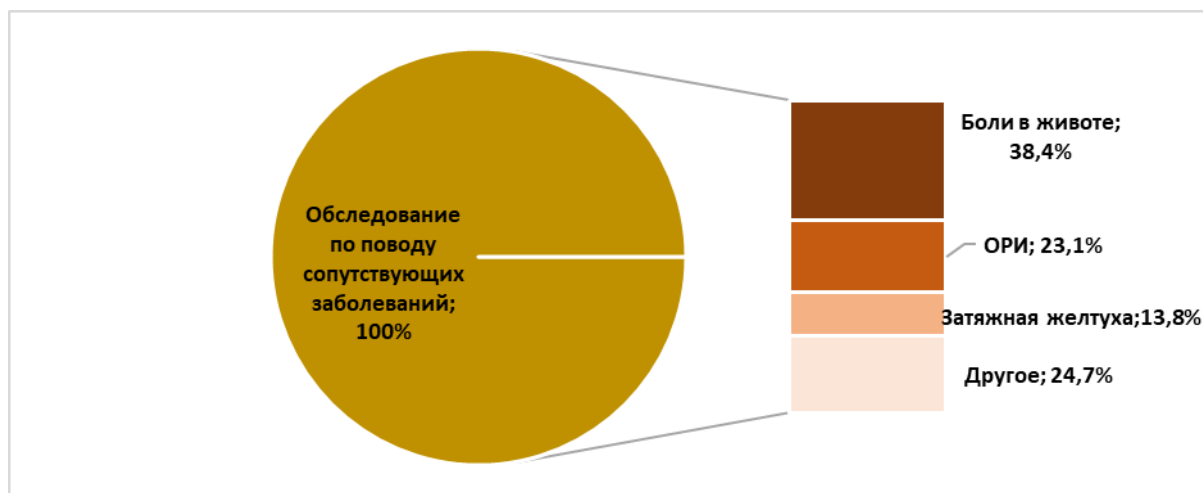
Таким образом, анализ первичной медицинской документации и результатов катамнестического клинико-лабораторного обследования показал, что соблюдение диеты с ограничением насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов пациентами с СГХС способствовало снижению уровня ХС и ЛПНП, однако данные показатели не достигали нормальных значений. В то время как у детей с ожирением и у условно здоровых детей с алиментарной ГХС, соблюдавших диеты, – показатели липидограммы при повторном исследовании находились в пределах референсных значений.

3.4 Характеристика детей с наследственной гипертриглицеридемией

У 6 (46,1%) матерей детей с ГТГ беременность протекала физиологично. У 4 детей с ГТГ у матери во время беременности существовала угрозы прерывания на разных сроках. Оперативные роды путем кесарева сечения проводились у 3 (24,9%) детей с наследственной ГТГ. Преждевременными (на 32-36 неделе гестации) роды были у 1 ребенка с ГТГ.

Анализ акушерского анамнеза выявил, что у 8 (61,5%) матерей детей с наследственной ГТГ беременность протекала физиологично. Анализ семейного анамнеза у обследованных детей, проведенный с целью уточнения наследственного генеза нарушений липидного обмена, показал, что родственный брак регистрировался у 3 (23,1%) родителей детей с наследственной ГТГ.

У всех детей с наследственной ГТГ повышенное содержание ТГ в сыворотке крови выявлена случайно при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний (Рисунок 33).



Дети с наследственной ГТГ

Рисунок 33 – Причины первичного обследования детей с наследственной ГТГ (n=13), %

Первое место среди причин, побудивших к исследованию показателей липидного профиля, у детей с наследственно обусловленной ГТГ занимает обследование по поводу беспокойства ребенка и болей в животе (n=5, 38,4%), второе место – ОРИ, в том числе с кишечным синдромом (n=3, 23,1%), третье – затяжная желтуха (n=2, 13,8%).

Нами были изучены гены, в которых выявлены мутации у детей с наследственно обусловленной ГТГ (Рисунок 34).

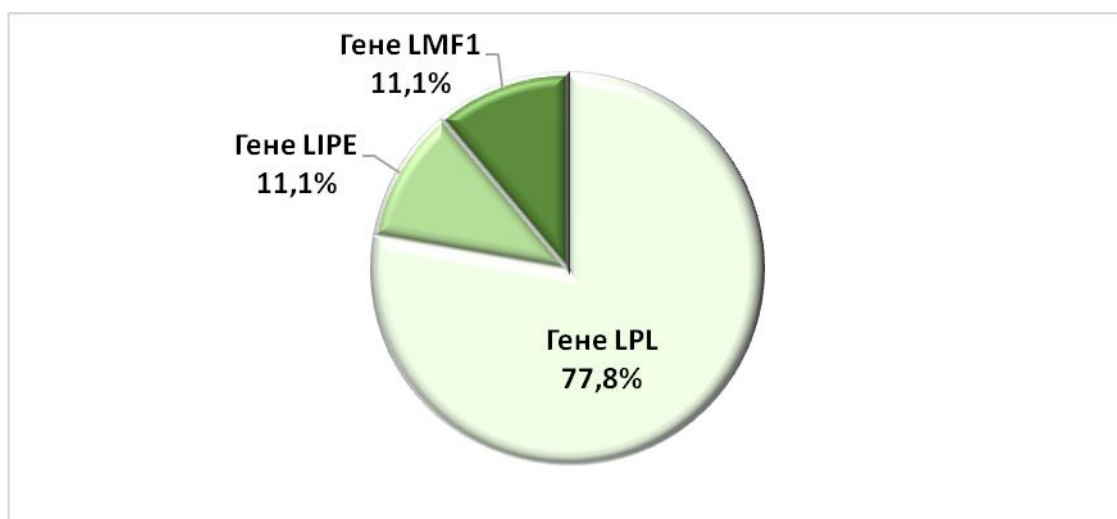


Рисунок 34 – Распределение мутаций в генах, ответственных за развитие наследственной ГТГ (n=9), %

У большей части детей ($n=7$, 77,8%) с ГТГ, которым проведено молекулярно-генетическое исследование, был установлен диагноз недостаточность липопротеинлипазы, подтвержденный обнаружением патогенных мутаций в гене *LPL*. У 1 (11,1%) ребенка найдена патогенная мутация в гомозиготной форме в гене *LMF1*, кодирующего работу белка, участвующего в синтезе липопротеиновой липазы и печеночной липазы и у 1 пациента выявлена патогенная мутация в гомозиготной форме в гене *LIPE*, ответственного за активность гормон-чувствительной липазы, играющей важную роль в мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани, что определяет липолиз накопленных ТГ и, соответственно, концентрацию ТГ в сыворотке крови.

По результатам антропометрии – у детей с наследственной ГТГ физическое развитие среднее (SDS роста -0,11 [-1,89; 0,66]), гармоничное SDS ИМТ -0,57 [-1,54; -0,04]). Клинические особенности и данные семейного анамнеза детей с ГТГ представлены в Таблице 52.

Таблица 52 – Данные семейного анализа и клинического осмотра детей с наследственной ГТГ ($n=13$), n (%)

Отягощенная наследственность по ГХС	Отягощенная наследственность по ССЗ	Ксантомы	Гепатоспленомегалия
3 (23,1)	0	3 (23,1)	30,8 (4)

Наследственность по ГХС у родственников 1 (родители) и 2 линии (родные братья и сестры, бабушки и дедушки) родства отягощена у 3 детей с наследственной ГТГ. У 4 (30,8%) детей с наследственной ГТГ были здоровые сибсы; у 1 (7,6%) сибса – также отмечалось повышение уровня ТГ. При первичном осмотре у 3 (23,1%) детей с генетически подтвержденным диагнозом недостаточности липопротеинлипазы выявлены мелкие многочисленные мигрирующие ксантомы. Гепатоспленомегалия определена у 4 (30,8%) пациентов из 3 группы ($n=4$): печень выступала до +3см, селезенка до +4,5см (у ребенка в 5 мес).

В Таблице 53 приведены значения основных показателей липидограммы.

Таблица 53 – Липидный профиль у детей с наследственной ГТГ (n=13),

Показатели	ХС, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	КА	АпоА, г/л	АпоВ, г/л
Me [LQ25; UQ75]	11,00 [3,91; 13,95]	2,30 [1,19; 2,67]	0,4 [0,37; 0,65]	18,52 [12,6; 46,9]	3,53 [3,16; 8,97]	17,73 [6,18; 20,03]	0,95 [0,83; 1,04]	0,63 [0,34; 0,71]
Норма	3,2-5,2	1,5-3,8	0,9-2	0,1-1,7	0,26-1,04	<3	1,1-1,8	0,6-1,8

У всех детей с наследственной ГТГ уровень ТГ превышал референсные значения и составил 18,52 [12,6; 46,9] ммоль/л. Повышение ТГ находилась в диапазоне от 2,5% до 44,1% от верхней границы нормы (1,7 ммоль/л). Повышение концентрации ХС при наследственно обусловленной ГТГ выявлена у 9 (69,2%) детей. Уровень ЛПВП снижен у всех пациентов из 3 группы и составил 0,4 [0,37; 0,65] ммоль/л. Повышение КА регистрировалось у всех детей с ГТГ (в большинстве случаев за счет выраженного снижения ЛПВП).

У 8 из 13 пациентов с наследственной ГТГ проведен электрофорез липидов, результаты которого представлены в Таблице 54.

Таблица 54 – Показатели электрофореза липидов у детей с наследственной ГТГ (n=13), Me [LQ25; UQ75]

Показатели	Хиломикроны, %	В-липопротеины	ПреВ- липопротеины	Альфа- липопротеины
При ГТГ	28,4 [6,6; 40,9]	24,7 [21,5; 44,6]	18,5 [12,6; 46,9]	10,9 [8,2; 16,2]
Норма натошак	0	38,6-69,4	0-23,1	22,3-53,3

Из данных таблицы видно, что для детей с ГТГ характерна гиперхиломикронемия натошак, снижение концентрации альфа и бета-липопротеинов. По результатам электрофореза липидов у 5 (38,5%) пациентов определялся I тип гиперлипидемии (гиперхиломикронемия и повышение ХС), у 3 (23,1%) – V тип гиперлипидемии (повышение ХМ, ЛПОНП и ХС).

Анализ показателей общего анализа крови выявил, что медианы значений основных показателей были в пределах референсных значений. При

наследственной ГТГ у 3 (23,1%) детей значения Нб были выше возрастной нормы. Возможно, данные изменения не являются истинными и вызваны погрешностью в измерении за счет выраженного хилеза сыворотки крови.

Медианы основных показателей биохимии крови находились в пределах нормы. Однако у 4 (30,7%) детей с ГТГ регистрировалось повышение маркеров цитолиза (АЛТ до 4 норм, АСТ до 2 норм). Концентрация глюкозы натощак регистрировалась выше нормальных значений (до 6,7 ммоль/л) также у 4 детей.

При повышенном содержании ТГ (>10 ммоль/л) возрастает риск развития острого панкреатита, поэтому пациенты с высокими значениями ТГ требуют особого внимания. Ниже приведено клиническое наблюдение, которое демонстрирует необходимость контроля основных биохимических показателей и соблюдения рекомендаций по ограничению приема препаратов, побочным эффектом приема которых является ГТГ.

Клинический случай.

Девочка Г., 16 лет, госпитализирована с диагнозом «Е78.2 Гиперлипидемия V типа. Дисфункция билиарного тракта. Состояние после перенесенного острого панкреатита» с жалобами на периодические боли в животе, отрыжку после еды. Ранний анамнез без особенностей. По месту жительства наблюдается гастроэнтерологом по поводу хронического гастрита, гинекологом по поводу ювенильной дисфункции яичников, ювенильным маточным кровотечением. Операции: дефлорация и выскабливание полости матки в 14 лет, лапароскопия в 15 лет. Наследственный анамнез по нарушениям липидного обмена неотягощен.

Впервые повышение уровня ХС до 5,3 ммоль/л выявлен в 11 лет. Полный липидный профиль не исследовался, получала желчегонную терапию. При контроле биохимического анализа крови через 1 год – ХС в норме (4,96 ммоль/л), ТГ повышены до 9,4 ммоль/л. В течение 3 лет в контрольных биохимических анализах крови: синдромов цитолиза и холестаза не выявлено, сохранялась ГТГ до 12,4 ммоль/л. Консультирована гастроэнтерологом с диагнозом «Наследственное нарушение обмена липидов. Стеатоз печени». Рекомендована

гиполипидемическая диета, липоевая кислота, желчегонная терапия – с положительным эффектом в виде снижения ТГ до 6,5 ммоль/л.

С 14 лет в течение 1 года девочка в связи с нарушением менструального цикла периодически курсами принимала эстроген и гестаген содержащие гормональные препараты. В течение месяца после старта очередного курса эстроген содержащего препарата дважды отмечались приступы абдоминалгий в левой половине живота, купировавшиеся приемом спазмолитиков, тошнота, субферильная Т тела. В связи с резким усилением болей, тошнотой, двукратной рвотой желчью в тяжелом состоянии доставлена по СМП в хирургическое отделение, выполнена диагностическая лапароскопия: Острый панкреатит. Абсцесс сальниковой сумки. Забрюшинная флегмона. Разлитой гнойный перитонит. При обследовании: анемия легкой степени (НВ до 97 г/л), лейкоциты $10-3,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 80-45%, СОЭ до 52 мм/ч. В биохимическом анализе крови – триглицериды до 7,1 ммоль/л, хилез сыворотки. УЗ-признаки острого панкреатита (зоны деструкции не исключаются) с наличием жидкостных скоплений в брюшной полости и забрюшинном пространстве. КТ – положительная динамика течения панкреонекроза с уменьшением инфильтративно-жидкостных изменений в брюшной полости и забрюшинном пространстве, регрессом левостороннего гидроторакса. Гепатоспленомегалия. Консультирована генетиком, рекомендовано исключение семейной гипертриглицеридемии. Питание через назогастральный зонд специальными лечебными смесями – на фоне энтеральной нагрузки показатели амилазы в пределах нормы, положительная динамика по УЗИ. Через 3 недели начато постепенное расширение рациона – переносимость удовлетворительная. Рекомендациям придерживались.

Через 2 месяца после перенесенного острого панкреатита девочка поступила к нам в отделение с жалобами на периодические боли в животе, отрыжку после еды, отсутствие менструаций в течение 3 месяцев. Из анамнеза уточнено, что девочка придерживается низкожировой диеты, из питания исключены свежие фрукты и овощи, употребляет обезжиренные молочные

продукты. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые, сухие. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно ЧД - 19 в мин. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧСС 76уд. в мин. АД – 92/65 мм рт.ст. Тоны сердца звучные, ритмичные. Язык слегка обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный при пальпации в точках поджелудочной железы. Печень и селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме.

При обследовании: маркеры цитолиза и холестаза, электролиты в норме, липаза (34 Ед/л), общая и панкреатическая амилаза в норме (80 Ед/л и 37 Ед/л, соответственно), дислипидемия (ЛПВП 0,5 ммоль/л, ТГ до 7,5 ммоль/л), повышение коэффициента атерогенности до 5,5, электрофорез липидов – гиперлипидемия 5 типа с высоким содержанием ХМ натощак (12,5%) и ЛПОНП (2,16 ммоль/л). УЗ-признаки ДЖВП, состояние после перенесенного острого панкреатита. Получены результаты молекулярно-генетического анализа: в 6 экзоне гена LPL обнаружен ранее описанный в литературе вариант (rs118204077) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты аргинин на цистеин в положении 270 (p.Arg270Cys). Учитывая характерную для гиперхиломикремии клиническую картину (длительная ГТГ за счет гиперхиломикронемии, острый панкреатит в анамнезе) диагноз недостаточности липопротеинлипазы представляется наиболее вероятным. При подсчете фактического рациона питания выявлено снижение суточной калорийности рациона за счет дефицита основных макронутриентов (белок на 18,7%, жиры на 72,9%, углеводы 67,2%, суточное потребление ХС не менее 30 мг/сут). В отделении проведена коррекция рациона за счет увеличения белкового, жирового и углеводного компонентов, добавлено масло, содержащее 77% СЦТ: белок составил 88,3% от возрастных потребностей, жиры – 53,6%, углеводы – 43,1%, ХС 326 мг/сут – переносимость удовлетворительная. В лечении: ферменты, спазмолитики, антациды. На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде уменьшения болезненности при пальпации живота в точках проекции поджелудочной железы и улучшения биохимических

показателей крови в виде нормализации коэффициента атерогенности. Девочке были даны рекомендации по коррекции питания с целью увеличения потребления жиров (до 50-60% от возрастных потребностей) и ХС (до 200-300 мг/сут) с пищей для улучшения липидного обмена и нормализации менструального цикла.

Также рекомендовано с осторожностью было рекомендовано применять препараты, способствующие повышению концентрации триглицеридов в крови: (эстрогенсодержащие препараты, глюкокортикостероиды, тиазидные диуретики, неселективные бета-адреноблокаторы, секвестранты желчных кислот и др.). Однако через 3 месяца в связи с отсутствием менструаций девочка начала вновь прием эстроген-содержащих препаратов, через 2 недели после приема которого у нее возник повторный приступ острого панкреатита, с повышением ТГ до 40 ммоль/л.

В представленном клиническом случае у пациента имелось наследственное нарушение липидного обмена, сопровождающееся повышением ТГ. Назначение препаратов, побочным эффектом которых является ГТГ опасно для пациентов с данной патологией резким ухудшением биохимических показателей, что свидетельствует о необходимости индивидуального подхода и подборе персонализированной диеты и фармакотерапии.

Нами были проанализированы уровни маркеров-предикторов развития ССЗ (Таблица 55).

Таблица 55 – Маркеры-предикторы развития ССЗ у детей с наследственной ГТГ (n=13), Me [LQ25; UQ75]

Гомоцистеин	Липопротеин (а)	Адипонектин	Лептин
7,4 [5,3; 9,9]	0,02 [0,01; 0,03]	11,8 [7,8; 22,4]	3,4 [2,5; 14,1]

Для детей с наследственной ГТГ не характерно повышение маркеров-предикторов развития ССЗ: у всех детей уровень гомоцистеина и лп (а) не превышали верхнюю границу нормы.

Медиана толщина КИМ ОСА для детей с ГТГ в возрасте от 11 до 16 лет составила 0,6 [0,5; 0,7] мм. Проведение эластографии печени не выявило отклонений от нормы. Медиана показателя стеатоза печени для детей с наследственной ГТГ составила 189 [176; 201] дб/м. При этом у 1 ребенка в возрасте 5 месяцев на фоне ГВ при уровне ТГ 75 ммоль/л – отмечались УЗ-признаки мелкоочаговой диффузной неоднородности печени, ослабление УЗ-сигнала на 1/3. В динамике через 7 дней после введения среднецепочечных триглицеридов в рацион питания у мальчика отмечалось снижение ТГ до 43 ммоль/л, УЗ-признаки единичных участков мелкоочаговой диффузной неоднородности печени.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что зачастую наследственная ГТГ выявляется при случайном обследовании. Одним из первых клинических признаков при ГТГ служат появление мелких мигрирующих ксантом на коже пациента. Также при наличии повышенного содержания ХМ натошак в сыворотке крови выявляется хилез сыворотки, в результате которого могут отмечаться погрешности проведения лабораторных исследований. При отсутствии необходимой диетологической коррекции и фармакотерапии возрастает риск развития острых панкреатитов при концентрации ТГ более 10 ммоль/л.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для осуществления поставленных нами цели и задач исследования обследованы 201 ребенок, из которых 161 ребенок был с нарушениями липидного обмена (дети с СГХС, дети с ожирением и алиментарной ГХС, дети с наследственной ГТГ) и группа сравнения (40 условно здоровых детей, которые, согласно критериям включения, не имели нарушений липидного обмена). Группы детей с нарушением липидного обмена и здоровых детей были сопоставимы по возрасту ($p>0,05$).

СГХС – является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний в мире [11]. По данным Близнюк С.А. частота потенциальной ранее не диагностированной СГХС среди больных, находившихся в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с 2014 по 2017 годы, составила 0,72% (1:139), а частота определенной и вероятной СГХС равна 0,15% (1:649) [8]. Однако в связи с отсутствием клинических проявлений в детском возрасте данное заболевания остается зачастую не диагностированным [18, 44].

Заподозрить наличие СГХС в связи с отсутствием симптомов у детей возможно на основании отягощенного семейного анамнеза по ГХС и ранним ССЗ у родственников ребенка. По нашим данным у 97 (92,3%) родителей всех детей из основной группы, включенных в исследование, регистрировался повышенный уровень ХС за счет ЛПНП, у 67 (63,8%) – возникали ССЗ в возрасте до 60 лет. Результаты сопоставимы с полученными при исследовании 971 ребенка в возрасте до 16 лет (средний возраст $8,11\pm3,92$) M.D. Di Taranto et al., у которых преждевременные ССЗ в семье встречались в 59,2% случаев [83]. Однако уровень основных показателей липидограммы с целью исключения СГХС определялся только у 24,8% детей в связи с выявленной ранее ГХС или ССЗ в анамнезе у родственников 1 линии. Галимова Л.Ф. и соавт. по результатам каскадного скрининга родителей с высоким уровнем ХС – у половины детей (49,4%, $n=87$) диагностировали геСГХС, [11], что подтверждает высокую эффективность обследования родственников для своевременного выявления СГХС. В группе

детей с ожирением в 37,2% случаев отягощена наследственность по ГХС, однако у всех ближайших родственников (у родителей или сибсов) с высоким уровнем ХС отмечалось ожирение, а также при контроле липидного профиля в динамике – показатели ХС и ЛПНП находились в пределах нормы. ГХС на фоне избыточной массы тела у детей требует своевременного выявления, коррекции рациона питания и назначения метаболических препаратов при необходимости, так как лишний вес является дополнительным фактором риска ССЗ, таких как артериальная гипертония, атеросклероз сосудов и др.х [53]. При сохранении нарушений липидного обмена у данной группы пациенты в ходе динамического наблюдения необходимо детальное уточнение семейного анамнеза по ранним ССЗ для исключения СГХС.

Клинические признаки ГХС (ксантелазмы) были выявлены только у 1 пациента с СГХС (2,6%), что подтверждает данные о том, что признаки, характерные для клинической картины повышенного ХС у взрослых, практически не встречаются в детской популяции [47], но сопоставимы с результатами M.D. Di Taranto et al., которые выявили у 2,5% детей (n=5) ксантомы [83]. G. Karapostolakis et al., исследовавших 27 детей в возрасте от 6 до 16 лет с дислипидемиями с отягощенным семейным анамнезом по ГХС и/или ранним сердечно-сосудистым событиям, не выявили ни у одного пациента таких клинических признаков атеросклероза как ксантелазмы, ксантомы и липоидная дуга роговицы. Статистически значимых различий в зависимости от возраста и физического развития между детьми с дислипидемией до старта терапии и здоровой контрольной группой не выявлено [103]. Наследственная гиперхиломикронемия может являться причиной возникновения мигрирующих ксантом в следствие выраженной ГТГ [70, 74]. В нашем исследовании частота выявления мигрирующих ксантом у детей с ГТГ составила у 23,1%.

Для детей с СГХС не характерно развитие гепатоспленомегалии. В нашем исследовании размеры печени и селезенки находились в пределах возрастной нормы у всех детей с СГХС, определение пальпаторных размеров печени у пациентов с ожирением затруднено вследствие избыточного развития подкожно

жировой клетчатки. При увеличении размеров печени и/или селезенки в сочетании с ГХС, повышением АЛТ, АСТ, УЗ-признаками мелкоочаговой диффузной неоднородности печени у детей требуется проведение дифференциальной диагностики с болезнью накопления эфиров холестерина (дефицитом лизосомной кислой липазы) [1]. У 4 (30,8%) детей с наследственной ГТГ выявлена гепатоспленомегалия, что может встречаться при недостаточности липопротеинлипазы [107, 132].

Наиболее часто при СГХС патогенные мутации выявляются в трех генах (*LDLR*, *APOB* и *PCSK9*) [140], что подтверждается нашими результатами исследования: частоты выявленных патогенных мутаций составила 84,5% в гене *LDLR*, 8,5% – в гене *APOB* и 4,2% – в гене *PCSK9*. При этом у 25,7% при проведении молекулярно-генетического анализа – патогенных мутаций в исследуемых генах не выявлено. В работе M. Marchand et al. среди 183 пациентов с СГХС у 14,8% также получены отрицательные результаты генетики [110].

Медиана уровня ХС в крови у детей с СГХС при обследовании в отделении составила 7,05 [6,26; 7,96] ммоль/л за счет повышения ЛПНП – 5,44 [4,51; 6,52] ммоль/л. Максимальные значения ХС выявлены у девочки 3 лет с СГХС (11,04 ммоль/л) за счет ЛПНП (8,25 ммоль/л). Аналогичные данные были получены при анализе документов 493 детей с СГХС (средний возраст 9,4 лет), у которых средний уровень ЛПНП составил 238 мг/дл (6,2 ммоль/л) [114].

Синдром цитолиза не выявлен ни у одного ребенка. Для детей с СГХС не характерны такие нарушения углеводного обмена, как гипергликемия и гиперинсулинемия. Полученные нами данные совпадают с результатами Georgios Karapostolakis et al., который показал, что маркеры поражения почек, печени, щитовидной железы у детей с СГХС были в пределах нормы [48]. Дети с ожирением имеют высокий риск развития дислипидемий. У подростков с избыточной массой тела и ожирением статистически значимо чаще выявлялись повышение ГХС, ГТГ, снижение ЛПВП, чем в группе детей с нормальной массой тела. При этом липидный профиль крови у мальчиков имел более атерогенный характер по сравнению с показателями липидограммы у девочек [38].

В нашем исследовании в основной группе медиана концентрации ЛПВП составила 1,40 [1,10; 1,60] ммоль/л, - результаты сопоставимы с полученными при исследовании 971 ребенка в возрасте до 16 лет (средний возраст 8,11±3,92) M.D. Di Taranto et al., у которых уровень ЛПВП был 1,43±0,34 ммоль/л, ТГ – 0,80±0,21 ммоль/л, что свидетельствует о репрезентативности нашей выборки пациентов [83]. Снижение ЛПВП у детей с ожирением является одним из критериев развития метаболического синдрома [41], в связи с чем такие пациенты, особенно в сочетании с ГХС, требуют комплексного наблюдения, включающего исследование липидного профиля и маркеров-предикторов развития ССЗ.

Важным фактором риска развития ССЗ является определения уровня гомоцистеина [33], в последнее время этот маркер рассматривается в качестве независимого фактора риска АС [23]. Доказано, что гомоцистеин вызывает повреждение стенок сосудов, что способствует оседанию ХС и кальция и образованию в дальнейшем атеросклеротической бляшки [36]. Нормальное содержания гомоцистеина находится в пределах 5-10 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия оказывает негативное влияние на регуляцию обмена жиров и вызывает тромбообразование [23, 33]. На основании данных литературы известно, что гомоцистеин вызывает повреждение стенок сосудов, что способствует оседанию ХС и кальция и образованию в дальнейшем атеросклеротической бляшки [36]. В нашем исследовании частота повышения уровня гомоцистеина у детей с СГХС составила 5,7%, что регистрировалось в 2,3 раза чаще, чем у условно здоровых детей (2,5%). Следует отметить, что гипергомоцистеинемия у детей с ожирением встречалась в 1,6 раз чаще по сравнению с детьми с СГХС. Статистически значимой зависимости между величиной гомоцистеина и показателями ФР не выявлено ни в одной из групп. Результат мета-анализа 14 исследований показал, что концентрация гомоцистеина была значительно повышена у пациентов с ожирением [149]. Существует несколько возможных объяснений данному факту. Во-первых, повышенное содержание гомоцистеина вызывает избыточное накопление липидов в тканях, что может приводит к ожирению. Во-вторых, избыточная концентрация

гомоцистеина приводит к нарушению регуляции биосинтеза ХС и ТГ. В-третьих, ожирение рассматривается как хроническое воспаление, а повышенные маркеры воспаления (СРБ и фибриноген) ассоциированы с повышением гомоцистеина. К тому же при ожирении возможно развитие стеатоза печени, который приводит к нарушению работы ферментов, отвечающих за выведение гомоцистеина из организма [149]. Мирошниченко И.И. и соавт. приводят утверждения, что повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л приводит к повышению риска развития АС на 60% у мужчин, на 80% у женщин [36].

Не менее важным маркером-предиктором развития ССЗ является лп(а), который состоит из частицы ЛПНП и апоА и связан с повышенным риском атеросклеротических поражений, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт. [113]. Уровень лп(а) > 100 нмоль/л у европеоидной расы считается фактором, повышающим риск ССЗ [59]. Национальная липидная ассоциация рекомендует измерять лп(а) у лиц моложе 20 лет с подтвержденной СГХС или с отягощенным семейным анамнезом родственников первой степени по развитию ранних сердечно-сосудистых событий, или при выявлении у родителей или братьев и сестер повышение концентрации лп(а) [154]. Чубыкина У. В., Ежов М. В. и соавторы, проанализировав уровень лп(а) у 120 пациентов с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) до 60 лет, выявили, что у каждого второго пациента с ранней манифестацией ОКС отмечено повышение лп(а), у каждого четвертого выявлена СГХС и у каждого восьмого – сочетание СГХС и гиперлипопротеидемия(а). Повышение концентрации лп(а) ассоциировано с развитием ОКС в возрасте до 60 лет и с наличием у данной группы пациентов многососудистого поражения коронарных артерий [58]. Медиана лп(а) у детей, включенных в наше исследование, находилась в пределах нормы (до 30 мг/дл) и составила 0,16 [0,05; 0,62], 0,12 [0,07; 0,67] и 0,08 [0,06; 0,19] мг/дл для детей с СГХС, ожирением и условно здоровых детей, соответственно. Частота повышения лп(а) составила 23,8% у детей с СГХС, что в 1,7 раз реже, чем у пациентов, страдающих ожирением (39,5%), и в 1,7 раз чаще по сравнению с условно здоровыми детьми (12,5%). По данным Близнюк С.А. частота повышения

уровня лп(а) среди лиц с СГХС достигает 42%, при этом доля лиц с гиперлипопротеидемией (а) среди больных с ИБС была более чем в 1,5 раза выше, чем без ИБС (57% и 36%, соответственно), $p = 0,005$. Концентрация липопротеина (а) ≥ 50 мг/дл являлся одним из ведущих предикторов развития ССЗ [8].

Известно, что одна из основных функций жировой ткани является продукция специальных белков – адипокинов (адипонектина, лептина, инсулина и др.), участвующих в регуляции энергетического обмена внутри организма [49]. В последнее время появляется все больше данных о влиянии гормонов жировой ткани на сердечно-сосудистую систему. Адипонектин – гормон, секретируемый висцеральной жировой тканью, открытый учеными более 20 лет назад, служит важным регулятором воспаления и чувствительности тканей к инсулину. Средний уровень концентрации адипонектина в крови составляет 5-20 мг/мл. У здоровых детей процентное содержание жировой ткани составляет 10-20% от массы тела. Парадоксальным является тот факт, что при ожирении жировой ткани становится больше – выработка адипонектина снижается, а при дефиците жировой ткани – секреция адипонектина повышается. Вероятно, это происходит за счет выработки адипоцитами ингибиторов экспрессии адипонектина [63]. Адипонектин считается «защитным» гормоном, так как наиболее важными метаболическими функциями являются повышение концентрации ЛПВП и снижение уровня триглицеридов, а также повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение массы висцеральной жировой ткани [37]. При анализе показателя корреляции между адипонектином и ЛПВП и ТГ среди детей с СГХС, ожирением и условно здоровых детей – статистически значимой корреляционной зависимости не выявлено. Повышенная концентрация адипонектина отмечена у 23 детей (21,9%) с СГХС, а также у 7 (16,3%) детей с ожирением и 3 (7,5%) условно здоровых детей с ожирением. Учеными из Японии проводилось исследование физиологической защитной роли адипонектина против прогрессирования стеатогепатита и канцерогенеза в организме. Было выявлено, что за счет снижения выработки ФНО- α адипонектин уменьшает стеатоз печени и снижает риск формирования фиброза [42, 68]. У детей, страдающих ожирением,

включенным в наше исследование, с УЗ-признаками мелкоочаговой диффузной неоднородности печени, (44,2%), концентрация адипонектина находилась в пределах референсных значений. У всех детей содержание адипонектина было либо нормальным, либо повышенным. Сниженный уровень адипонектина является фактором риска развития ССЗ, таких как инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, так как важный гормон обладает ангиопротективным и антиатерогенным действием [26]. Концентрация адипонектина повышается при интенсивной или продолжительной физической нагрузке. Содержание адипонектина в сыворотке крови имеет отрицательную корреляцию с коэффициентом атерогенности, уровнем триглицеридов, Апо-В, уровнем провоспалительных цитокинов, следовательно.

Не менее важным гормоном жировой ткани, вырабатываемым преимущественно в адипоцитах, является лептин. Лептин является фактором регуляции энергетического гомеостаза, вызывая снижение потребления пищи и увеличение потребления энергии, индуцируя анорексигенные факторы и подавляя орексигенные факторы. Его собственный синтез регулируется приемами пищи, уровнем половых гормонов (синтез лептина может подавляться тестостероном и усиливаться эстрогеном и прогестероном) и широким спектром медиаторов воспаления [61]. Лептин образуется в жировых клетках организма, содержанием лептина в сыворотке крови прямо коррелирует с количеством белой жировой ткани [61, 30]. По данным исследования WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), повышенная плазменная концентрация лептина в крови является предиктором развития острых сердечно-сосудистых осложнений [148]. Schäfer K. и Konstantinides S. в 2014 году утверждали, что повышенная концентрация лептина в независимости от показателей липидного профиля и уровня СРБ повышает риск развития ССЗ [131]. Причиной этому, наиболее вероятно, является способность лептина индуцировать тромбогенез, что вызывает атеросклеротическое поражение сосудов [49, 131]. Кроме прямого связывания с тромбоцитами и их активации, а также инициирования их агрегации, лептин усиливает экспрессию протромботических и антифибринолитических факторов в

клетках сосудов и в месте воспаления. У детей с СГХС лептин повышен лишь у 2,9% детей, что встречалось в 6 раз реже, чем у детей из группы сравнения, что можно рассматривать в качестве благоприятного фактора снижения риска ССЗ. Снижение лептина у пациентов из основной группы регистрировалось в 42,8% случаев. У детей, страдающих ожирением, повышение лептина встречалось чаще, чем его нормальное содержание (48,8% против 41,9%), что совпадает с данными литературы о том, что при ожирении и метаболическом синдроме регистрируется повышение концентрации лептина [92]. В качестве перспективного маркера для оценки дисфункции жировой ткани используют индекс адипонектин/лептин [92], который отрицательно коррелирует с неспецифическими маркерами хронического воспаления [92]. Повышения данного индекса связано с уменьшением толщины КИМ – маркера субклинического риска АС [112].

Концентрация лп(а), гомоцистеина, адипонектина и лептина у детей с наследственной ГТГ находилась в пределах нормы. Исследований, посвященных изучению содержаний маркеров-предикторов развития ССЗ, ранее не проводились.

Начальной стадией атеросклероза является утолщение комплекса интимы медиа (КИМ) артерий. Считается, что в возрасте от 3 до 5 лет у детей отмечается I стадия атеросклеротического поражения (липидные пятна и полосы, которые не препятствуют току крови), с 8 до 25 лет формируется II стадия (фиброзные бляшки) [2]. Есть данные, что лица мужского пола больше предрасположены к раннему развитию ССЗ, так как указанные изменения интимы медиа сосудов у них выражены больше [106]. Затем следует стадия образования липидных пятен и полос, которые могут возникать в стенках разных кровеносных артериях. Для диагностики поражения используют ультразвуковые методы диагностики, такие как оценка толщины КИМ ОСА. Для определения КИМ при дуплексном сканировании используются стандартные УЗ-системы, оснащенные ультразвуковым линейным датчиком с частотой не менее 7 МГц. Артерии человека представляют собой трехслойную структуру, состоящую из интимы, медиа и адвентиции, между которыми располагаются внутренняя и наружная

эластические мембраны. Ультразвуковое изображение структур артериальной стенки основано на различии акустической плотности тканей артериальной стенки и отражении УЗ-луча от поверхности раздела тканей различной УЗ-плотности. Изображение задней (дальней от датчика) стенки в норме представлено двумя эхопозитивными линиями, разделенными эхонегативной полосой. Верхний край первой эхопозитивной линии гистологически соответствует границе раздела просвет сосуда – интима, верхний край второй эхопозитивной линии соответствует границе меди и адвентиции, толщина комплекса интима-медиа дальней стенки может быть измерена как расстояние между верхними границами первого и второго слоев изображения.

По данным многочисленных исследований, увеличение КИМ ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений [75, 103].

Толщина комплекса интима-медиа ОСА более 0,9 мм определена как критерий стратификации риска возникновения инфаркта или инсульта у взрослых пациентов [2, 103]. Важным вопросом остается разработка нормативов КИМ. У здоровых молодых людей до 25 лет КИМ составляет до 0,6 мм. Увеличение этого показателя на 0,1 мм ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда приблизительно на 11%. У детей с нефротическим синдромом толщина КИМ ОСА имела большую толщину по сравнению со здоровыми детьми ($0,42 \pm 0,06$ и $0,38 \pm 0,03$ мм, соответственно) [121]. Анализ толщины КИМ у детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет с дислипидемией (средние значения ХС – 7,59 ммоль/л и ЛПНП – 5,8 ммоль/л) в сравнении со здоровыми детьми (в среднем ХС – 4,79 ммоль/л и ЛПНП – 2,56 ммоль/л) составила $0,487 \pm 0,082$ мм и $0,446 \pm 0,041$ мм, соответственно ($p=0,004$) [103], что совпадает с результатами, полученными нами в исследовании: медиана толщины КИМ у детей с СГХС была 0,5 [0,4; 0,6] мм. У пациентов с абдоминальным ожирением отмечена положительная корреляция массы тела с толщиной КИМ общих сонных артерий [50]. Однако толщина КИМ у детей в нашей группе сравнения была ниже – 0,3 [0,3; 0,4] мм.

Дополнительным неинвазивным способом оценки состояния сосудистой стенки, основанным на определении параметров ригидности кровеносных

сосудов, является сфигмография. На аппарате возможно измерение скорости распространения пульсовой волны давления по магистральным сосудам. При повышении ригидности сосуда, утолщении его стенки и, соответственно уменьшении его диаметра, тем выше скорость распространения по нему пульсовой волны. Среди взрослой популяции сфигмография, позволяющая измерить артериальное давление и параметры жесткости сосудистой стенки, рекомендована для проведения с целью раннего выявления болезней системы кровообращения при проведении медицинских осмотров [52, 56]. Полученные нами результаты сфигмографии не выявили значимых изменений жесткости сосудистой стенки во всех обследованных группах. Данный метод затруднителен в использовании в качестве скринингового метода ранних атеросклеротических поражений сосудов в детской практике.

Установлено, что нарушения липидного обмена относятся к высокоспецифичным факторам риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). У детей подросткового возраста на фоне ожирения наиболее часто встречается первая стадия НАЖБП – жировой гепатоз [6]. В нашем исследовании у 19 (44,2%) детей с ожирением и гиперхолестеринемией выявлены УЗ-признаки мелкоочаговой диффузной неоднородности печени, что в целом совпадает с результатами международных (частота встречаемости детей с НАЖБП среди обследованных детей с ожирением составила 36,1% [135]) и российских (58,5% по данным Павловской Е.В. [40]) исследований.

Несмотря на высокую неоднородность данных и различное качество исследований, дислипидемия, главным образом, повышение ХС и ЛПНП, связана с пониженной минеральной плотностью костной ткани и повышенным риском переломов. Этот эффект может быть опосредован снижением витамина D, повышением уровня гомоцистеина, а также развитием окислительного стресса и системного воспаления, которые приводит к повышению активности остеокластов и снижению образования костной ткани. Что касается влияния гиполипидемических препаратов на метаболизм костной ткани, то статины могут незначительно увеличивать МПКТ и снижать риск переломов, хотя

доказательства этого не являются достаточно надежными, как в случае омега-3 жирными кислотами [65]. По результатам нашего исследования остеопения выявлена у 25 (23,8%) детей с СГХС, при этом ни у одного ребенка с ожирением и алиментарной ГХС снижение МПКТ не зарегистрировано.

В структуре физического развития у 59 (56,2%) детей с СГХС регистрировалась нормальная масса тела, у 27 (25,8%) – дефицит массы тела разной степени, у 19 (18%) физическое развитие было дисгармоничным за счет избыточной массы тела (16,2% – избыточная масса тела и 1,8% – ожирение). В то время как у G. Karapostolakis et al. в 70% и 59% случаев дети имели нормальные показатели Z-score ИМТ до и после терапии аторвастатином, соответственно; в 26% и 41% - отмечался избыточная масса тела до и после терапии аторвастатином, соответственно; у 4% детей до лечения аторвастатином выявлено ожирение; дефицит массы тела не выявлен [103]. При этом оценка пищевого статуса 414 школьников в возрасте 16 лет (213 мальчиков и 201 девочка) показала, что 2/3 обследованных детей (68,7% мальчиков, 69,5% девочек) имели гармоничное физическое развития, у 11,7% мальчиков и 18,5% девочек отмечался дефицит массы тела, у 14,9% мальчиков и 8,5% девочек – избыточная масса тела и у 4,7% мальчиков и 3,5% девочек – ожирение. Ретроспективный анализ физического развития тех же детей в возрасте 8 лет показала аналогичные результаты (в 65,2% случаев физическое развитие было гармоничным, в 15,7% – дефицит массы тела, в 15,2% – избыточная масса тела, в 3,9% – ожирение) [24]. Результаты исследования других авторов подтверждают, что показатели физического развития у детей с СГХС не отличаются от показателей условно здоровых детей. Только трети всех пациентов с СГХС в возрасте старше 18 лет, наблюдавшихся в НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, имели ожирение [8]. Среди детей, включенных в Британский Регистр СГХС – 16,9% имели избыточный вес и 11,1% страдали ожирением [101].

Статически значимой связи между физическим развитием и уровнем ХС выше референсных значений в сыворотке крови не выявлено ни в одной групп пациентов ($p > 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что вне

зависимости от показателей физического развития следует исследовать детям липидный профиль с целью исключения наследственных нарушений липидного обмена. У детей с ожирением неоднократно повышенное содержание ХС и ЛПНП в сыворотке крови также требует динамического наблюдения. Отсутствиеотягощенного семейного анамнеза не исключает у детей с гиперхолестеринемией наличие СГХС за счет мутаций *de novo* в ряде генов, ответственных за развитие наследственного повышения уровня ХС.

Недостаточная обеспеченность витамином D является актуальной проблемой во всем мире [84, 99]. Частота нормального содержания витамина D в сыворотке крови составила: 28,5% у детей с СГХС, 6,9% у детей с ожирением и 19,5% у условно здоровых детей. У детей с СГХС, как и у условно здоровых детей, медиана концентрации витамина D составила 24,9 [19,1; 32,4] нг/мл и 23,1 [20,4; 26,2] нг/мл, соответственно ($p=0,615$), что интерпретируется как недостаточность витамина D. Для пациентов с ожирением характерен дефицит витамина D – 16,3 [12,4; 23,7] нг/мл, что подтверждено данными метаанализа 20 исследований, в общей сложности включающих 24600 детей пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с диагнозом ожирение и группой условно здоровых детей [90]. Всем детям, включенным в исследование, проводилась коррекция обеспеченности витамином D, так как считается, что нормальная концентрация витамина D способствует улучшению показателей липидного профиля, а именно снижению ХС, ЛПНП и ТГ [84].

У 55 (52,4%) детей с СГХС содержание витамина E в сыворотке крови было выше референсных значений, в то время как у большинства условно здоровых детей ($n=39$, 97,5%) уровень витамина E находился в пределах нормы. Считается, что концентрация данного витамина в крови имеет прямую корреляционную зависимость с уровнем ХС ($r=0,43$; $p<0,02$) и ЛПНП ($r=0,42$; $p<0,02$), при этом содержание витамина E в самих клетках (эритроцитах) у пациентов с ГХС может быть ниже нормы, несмотря на высокую концентрацию витамина E в плазме крови [81]. Следовательно, общая концентрация витамина E в плазме крови не является показателем истинной обеспеченности этого витамина клетками.

Исследование показателей композиционного состава тела и основного обмена у детей с СГХС ранее не проводилась. В нашей работе обращает на себя внимание отсутствие клинически значимых изменений в отношении массы тела, содержания воды и мышечной массы. У большинства детей показатели оставались в пределах нормы, у 1/3 отмечается дефицит жировой массы. При этом низкий уровень жировой массы не ассоциирован с более низкими значениями ХС и ЛПНП в сыворотке крови ($p > 0,05$).

Первой линией терапии в лечении ГХС является изменение образа жизни [128]. Согласно российским рекомендациям по диагностике и СГХС, в первую очередь, лицам с СГХС требуется отказ от вредных привычек, контроль артериального давления, снижение ИМТ, достаточная физическая активность.

При повышении ЛПНП > 130 мг/дл (3,37 ммоль/л) детям с 2 лет рекомендована коррекция рациона питания. Детям более раннего возраста требуется диета, сбалансированная по основным макро- и микронутриентам в зависимости от возрастных потребностей [105]. В среднем соотношение у детей и взрослых белков, жиров и углеводов составляет 12% : 30% : 58% [54].

Детям с ГХС требуется ограничение употребления насыщенных жирных кислот (НЖК) и транс-жиров в рационе, суточное потребление ХС с пищей не должно превышать 200 мг/день [15]. Детям рекомендовано соблюдение диеты с ограничением жиров до 20-30% от суточной калорийности рациона [105], при этом на долю НЖК и транс-жиров приходится менее 8-10%, мононенасыщенных жиров (МНК) более 10%, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) 7-10% от общей калорийности рациона [19].

Тем не менее современные рекомендации по снижению риска ССЗ от The American Heart Association, American College of Cardiology (ACC) [96] и The 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans (DGA) [146] не содержат четких указаний по ХС, поступаемому в организм с пищей. При изучении независимого влияния пищевого ХС на риск ССЗ, остается неясным должно ли учитываться количество съеденного ХС с пищей с целью профилактики и лечения ССЗ [78].

До назначения рекомендации по коррекции рациона питания требуется оценка фактического питания с указанием порций всех основным приемов пищи и перекусов в граммах [19]. При анализе фактического рациона питания пациентов, принявших участие в нашем исследовании, выявлено, что рацион большинства пациентов с СГХС имеет недостаточную энергетическую ценность во всех возрастных группах (на 14,5-35,1% от рекомендованных норм) за счет дефицита основных макронутриентов. Медиана потребление ХС с пищей выше 200мг/сут отмечена у детей с СГХС в возрасте от 7 до 12,9 лет – 235,0 [135,0; 280] мг/сут. Среди всех детей с СГХС больше половины (51,5%) получали ХС с пищей менее 200 мг/сут, каждый третий ребенок с СГХС потреблял около 200-300 мг/сут. Диапазон повышения потребления ХС в группе детей с СГХС относительно рекомендованных физиологических потребностей (200 мг/сут) с учетом характера основного заболевания составил от 8 до 225%. Больше половины детей с ожирением с высоким уровнем ХС ежедневно потребляли ХС более 200 мг/сут – на 13-354% от возрастной нормы.

Американское исследование NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys), проанализировав данные 24-часового фактического питания 5047 взрослых в возрасте 20 лет и старше за период 2013-2014гг., выявило, что среднее потребление ХС с пищей составило 293 мг/сут (348 мг/сут для мужчин и 242 мг/сут для женщин), 39% взрослых имели потребление холестерина с пищей выше 300 мг/сут (46% для мужчин и 28% для женщин). Основными источниками пищевого ХС, на долю которых приходилось 96% от общего среднесуточного потребления ХС с пищей, в порядке убывания были мясо, яйца, зерновые продукты и молочные продукты. В среднем на мясо (включая птицу, красное мясо, полуфабрикаты и морепродукты) приходилось 42% от общего потребления ХС, на яйца – 25%, а на другие группы продуктов питания приходилось еще 1/3. Однако относительная доля ХС, содержащегося в яйцах, существенно различалась между различными квартилями потребления ХС. Максимальное количество пищевого ХС отмечалось при наличии в рационе яиц – у мужчин в среднем 731 мг/сут и у женщин 519 мг/сут [156].

Данных о влиянии диетотерапии на липидный профиль у детей с СГХС недостаточно. Widhalm K. and Fallmann K. проанализировали публикации в международных базах за 2021-2022 года о влиянии диетотерапии и выявили, что в целом, диеты с низким содержанием жира, или использованием заменителей жира или соевого белка способны снизить концентрацию ХС и ЛПНП на 10-15% от исходного уровня. Детям и подросткам с СГХС показано соблюдение диеты в течение 3 месяцев с последующим решением вопроса о сроках назначения гиполипидемической терапии в зависимости от показателей липидного профиля, что, возможно, позволит отложить медикаментозное лечение на несколько лет [158]. Важно отметить, что липидный профиль плазмы был улучшен у детей с СГХС коррекции диетотерапии, где основное внимание уделялось снижению потребления НЖК и ХС с пищей [144].

Концентрация ХС и ЛПНП в сыворотке крови была выше референсных значений у всех пациентов с СГХС, не получавших гиполипидемическую терапию, вне зависимости от количества ХС, потребляемого с пищей ($p>0,05$). Вместе с тем у детей, получавших менее 200 мг ХС с пищей в сутки, отмечалась тенденция к снижению данных показателей. Однако Кокрейновский обзор рандомизированных исследований об эффективности различных диет, снижающих уровень ХС, не позволил сделать вывод о том, что соблюдение диеты с низким содержанием ХС, насыщенных жиров без гиполипидемической терапии может улучшить клинические результаты [109]. Но M. Hennig et al. утверждают, что соблюдение диеты с низким содержанием ХС недостаточно для достижения клинического эффекта [100].

Нами были получены аналогичные результаты: на фоне диетотерапии у детей с СГХС медиана ХС и ЛПНП снизилась с 7,5 [6,5; 8,1] ммоль/л и 5,5 [4,7; 6,2] ммоль/л, соответственно, до 6,5 [5,3; 6,6] ммоль/л и 4,7 [3,5; 4,9] ммоль/л, но тем не менее данные показатели не достигли нормальных значений. Только у 1 ребенка, имеющего гетерозиготную мутацию в гене *АРОВ*, периодически отмечались нормальные показатели липидного профиля на фоне соблюдения рекомендованной диеты.

Диетотерапия является дополнительным фактором, способствующим улучшению здоровья в комбинации с фармакологическим лечением СГХС [94].

Прием статинов и ограничение насыщенных жиров, потребляемых с пищей, увеличивают количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени. Сравнение уровня ЛПНП у пациентов с начальным содержанием ЛПНП в сыворотке крови 160-200 мг/дл (4,1-5,2 ммоль/л) показало снижение показателя на 5% на фоне диетотерапии, на 27% на фоне гиполипидемической терапии и на 32% на фоне соблюдения диеты и приема статинов [94]. Омега-3 жирные кислоты, в частности эйзапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), стали важными пищевыми добавками для людей с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Омега-3 жирные кислоты оказывают умеренное влияние на снижение уровня триглицеридов (ТГ), ЛПНП, артериального давления и агрегации тромбоцитов [129].

Основными источниками насыщенных жиров, количество которых следует уменьшить в рационе, являются молочный жир (сливочное масло), свиное сало (свинина), говяжий жир, пальмовое масло, пальмовое масло и кокосовое масло. Большое количество скрытого жира содержится в колбасных изделиях. Например, нежирная вареная колбаса содержит почти в 2 раза больше жира в 100г продукта (28,4 г), чем нежирная отварная говядина (15,6г). Курица без кожи имеет в своем составе в 2–3 раза меньше жира, чем жирная свинина, говядина, баранина, поэтому кожу с куриного мяса и индейки не следует употреблять в пищу. В твердых маргаринах обнаружено большое количество трансизомеров жирных кислот. Для того чтобы снизить потребление насыщенных жиров с пищей рекомендовано удаление видимого жира с мяса птицы и красного мяса, замену соусов (сметана, майонез, сливки) на растительные масла. Рекомендованными способами приготовления пищи являются варка, запекание, так как они не требуют дополнительного добавления жира [5].

Считается, что потребление ХС вместе с ПНЖК не приводит к развитию атеросклероза [19]. Полиненасыщенные жиры содержатся в рапсовом масле, кукурузном масле, соевом масле, арахисовом масле, сафлоровом масле,

подсолнечном масле и грецких орехах. Однако оригинальные высоколинолевые сорта сафлорового и подсолнечного масел встречаются редко. Высокоолеиновые сорта сафлорового и подсолнечного масла, оливкового масла, авокадо и древесных орехов, таких как миндаль, кешью, фундук, орехи пекан, содержат в основном моновенасыщенные жиры с низким содержанием насыщенных жиров [129, 130]. В то время как пальмовое и кокосовое масла богаты насыщенными жирами и рекомендованы к исключению [5]. Орехи, бобовые и злаки содержат также большое количество фитостеролов и фитостанолов – специфических молекул, по структуре похожих на ХС, но обладающих антиатерогенным действием за счет снижения скорости всасывания ХС в кишечнике вследствие вытеснения ХС их мицелл, который, в свою очередь, не всасывается и элиминируется из кишки [19]. Омега-3 ПНЖК в большом количестве содержатся в морской рыбе (тунец, лосось, сельдь, сардины, скумбрия, анчоусы). Также омега-3 ПНЖК можно получать из семян льна, орехов, рапсового и соевого масел, однако они обладают меньшим гиполипидемическим эффектом [129]. Ответы на вопросы анкеты показали, что в среднем пациенты с СГХС растительные масла в пищу используют ежедневно, орехи употребляют 3 раза в неделю по $41,3 \pm 5,6$ г в сутки, что в целом соответствует рекомендациям. Однако красную рыбу, богатую полиненасыщенными ЖК употребляют только 38,1% опрошенных с периодичностью 2-3 раза в месяц. Белую рыбу едят немного больше половины детей (57,1%) не чаще 1-2 раз в неделю. Добавки с омега-3 ПНЖК эффективно снижают уровень ТГ и могут играть определенную роль в снижении уровня ХС и ЛПНП у пациентов с СГХС [72].

В рацион лиц с ГХС рекомендовано включение фруктов и овощей, круп из цельного зерна, молочных продуктов с низким содержанием жира, бобовых [46], так как эти продукты содержат пищевые волокна растворимого типа, которые предположительно обладают способностью абсорбировать ТГ, ЛПНП, ЛПОНП в кишечнике, препятствуя их обратному всасыванию, а также пищевые волокна снижают реабсорбцию желчных кислот, что приводит к замедлению синтеза ХС в тощей кишке [19, 150].

Пациенты с СГХС, принявшие участие в анкетировании, ответили, что стараются употреблять овощи и фрукты ежедневно, так как данные продукты, содержат большое количество клетчатки и пищевых волокон в общем объеме около 400г в сутки. Считается, что пища, содержащая пищевые волокна в дозе 5-15 г/сут, хорошо переносится, при этом детям в возрасте 2-12 лет следует употреблять 6 г/сут пищевых волокон и 12 г/сут взрослым и детям старше 12 лет [19]. Однако по данным Американских рекомендации по питанию детей от 2014 года рекомендованная суточная норма пищевых волокон для взрослых и детей старше 4 лет составляет 25 г/сут [129].

Rodríguez-Borjabad C et al. оценили влияние образовательной программы по изменению образа жизни TLSC (therapeutic lifestyle changes), заключающейся в модификации питания и физической активности, на липидный профиль у детей (n=127) с СГХС (n=81) и без СГХС (n=46). Исходно группы детей с СГХС и без СГХС были схожи по антропометрическим и клиническим данным, состав рациона детей из обеих групп был схожим и характеризовался высоким потреблением калорий и насыщенных жиров; показатель физической активности был ниже рекомендуемого уровня в обеих группах. Анализ лабораторных показателей в динамике обеих групп через 1 год после соблюдения рекомендаций по коррекции образа жизни в виде снижения потребления общих и насыщенных жиров, увеличения количества клетчатки и белка в рационе, а также добавлением ежедневной физической активности в течение не менее 1 часа, показал снижение значений ХС и ЛПНП. В то же время изменения были более значительными в группе детей с СГХС по сравнению с детьми без СГХС. Таким образом, образовательные стратегии по внедрению TLSC у детей приводят к общему улучшению обмена веществ у детей с высоким уровнем холестерина в крови, в том числе у детей с СГХС [128].

Результаты анализа ответов на вопросы анкеты показали, что подавляющее большинство опрошенных (n=18, 85,7%) изменили рацион питания после установления диагноза СГХС, при этом ежедневно придерживаются только 2 (9,5%) пациента, а в целом соблюдают рекомендации – 14 (66,7%). По данным

исследования NICE, в целом, пациентами с СГХС соблюдаются полученные рекомендации, детям успешно оказывается поддержка в формировании привычек питания, увеличении физической активности и выборе здорового образа жизни для поддержания нормальной массы тела [126]. Следует отметить, что более комплаентными к гиполипидемической терапии являются пациенты с подтвержденным генетически диагнозом [110].

Учитывая полученные нами данные клинического осмотра, результаты лабораторно-инструментального обследования и катamnестического наблюдения, разработан алгоритм ведения детей с ГХС для педиатров, гастроэнтерологов, эндокринологов, диетологов, представленные на Рисунке 34. Расширенный алгоритм ведения пациентов с нарушениями липидного обмена представлен в Приложении В.

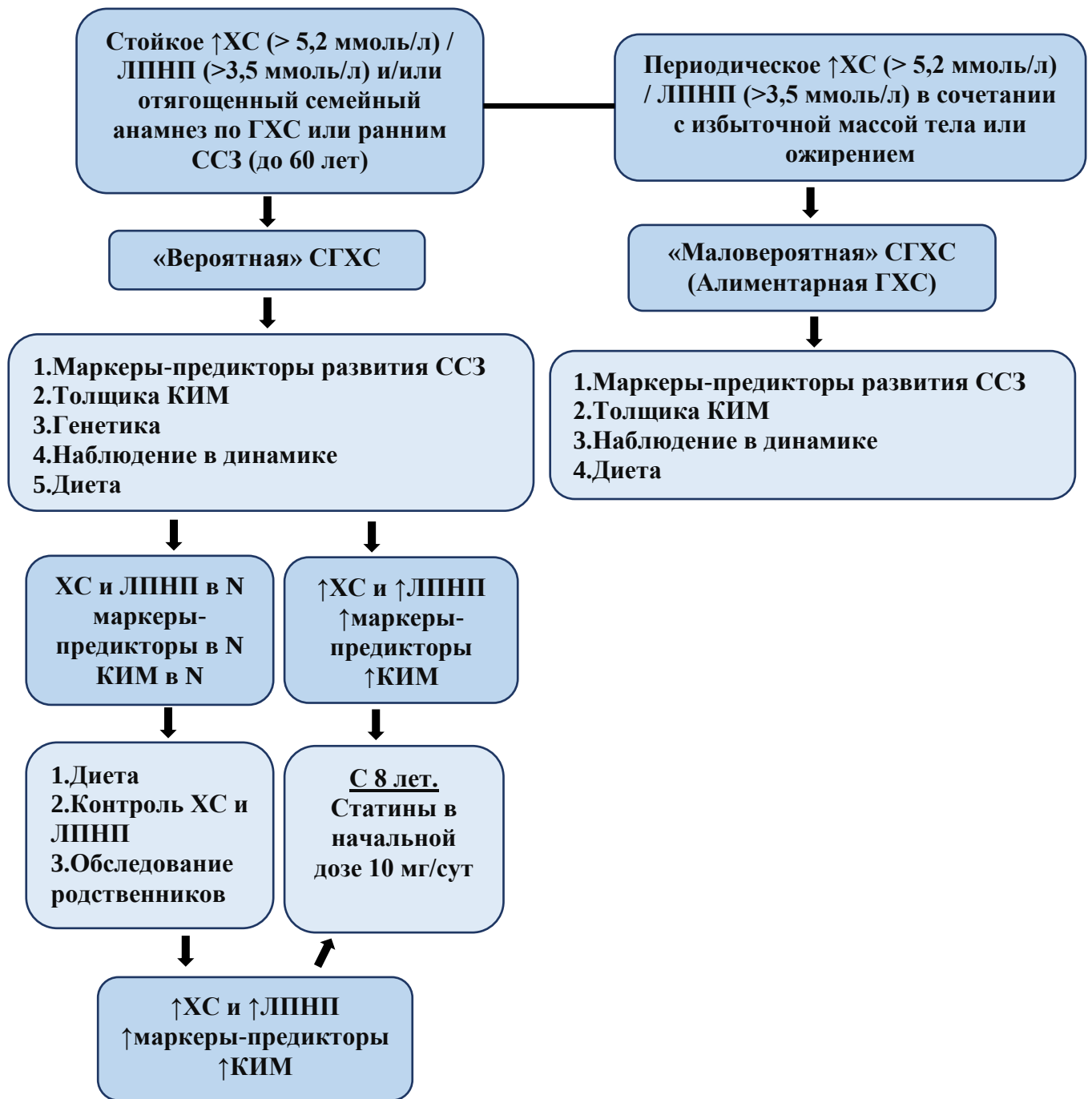


Рисунок 35 – Алгоритм ведения пациентов с ГХС

ВЫВОДЫ

1. Нарушения липидного обмена у детей представлены «определенной» СГХС (44,1%), «вероятной» СГХС (21,1%), алиментарной ГХС на фоне ожирения (26,7%) и наследственной гипертриглицеридемией (8,1%). У детей с СГХС уровень холестерина (7,05 [6,26; 7,96] ммоль/л) и ЛПНП (5,78 [5,48; 5,92] ммоль/л) был статистически значимо выше, чем у детей с ожирением (5,44 [4,51; 6,52] ммоль/л и 3,8 [3,57; 4,18] ммоль/л, соответственно). У детей с ожирением снижение ЛПВП и повышение ТГ выявлялись в 37,2% и 18,6% случаев, соответственно. У детей с наследственной гипертриглицеридемией повышение ТГ сочеталось с повышением ХС и снижением ЛПВП (69,2% и 100% случаев).

2. Частота выявления мутаций у детей с СГХС в гене LDLR составляла 84,5%, в гене APOB – 8,5%, в гене PCSK9 - у 4,2% детей. При наследственной гипертриглицеридемии наиболее часто (77,8%) мутации определялись в гене LPL.

3. У детей с СГХС уровень липопротеина (а) был повышен в 23,8% случаев (0,76 [0,65; 0,93] г/л), у детей с ожирением – в 39,5% (0,71 [0,56; 0,89] г/л). У детей с СГХС уровень лептина был снижен в 42,8% случаев, у детей с ожирением был повышен в 48,8% случаев.

4. Утолщение КИМ определялось у равного количества детей с СГХС и ожирением (38,7% и 39,3%, соответственно) и нарастало с 3 летнего возраста у детей с СГХС и с 7 лет - у детей с ожирением ($p < 0,05$).

5. У детей с СГХС гармоничное физическое развитие определялось в 56,4% случаев, дефицит массы тела – в 24,4%. Композиционный состав тела детей с СГХС не отличался от условно-здоровых детей. Для детей с алиментарной гиперхолестеринемией было характерно повышенное потребление жиров и холестерина по сравнению с детьми с СГХС ($p < 0,05$).

6. Ограничение насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов у детей с СГХС приводило к снижению уровня ХС и ЛПНП ($p = 0,03$), но не достигало целевых значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении стойкой гиперхолестеринемии у родителей ребенка и отягощенного семейного анамнеза по ранним ССЗ (до 60 лет) необходимо у ребенка проводить исследование липопротеина (а) и оценку толщины КИМ ОСА, с их контролем в динамике.
2. Детям с СГХС показано обязательное проведение молекулярно-генетического исследования.
3. Сфигмография в качестве ранней диагностики поражения сосудистой стенки у детей с СГХС недостаточно информативна и не может быть рекомендована в рутинной практике.
4. Первой линией терапии детей с установленным диагнозом СГХС и алиментарной гиперхолестеринемией является длительное соблюдение диеты с ограничением жиров животного происхождения, при этом суточное потребление ХС с пищей должно соответствовать 200 мг/сут. Отсутствие эффекта от диетотерапии является показаниями к назначению гиполипидемической терапии для достижения целевых значений ЛПНП ($<3,5$ ммоль/л).
5. Детям с наследственной гипертриглицеридемией требуется строгое пожизненное соблюдение диеты с ограничением животных жиров, дополнительным приемом среднецепочечных триглицеридов под регулярным контролем липидного профиля и проведением электрофореза сыворотки крови. Эстрагенсодержащие препараты необходимо применять с осторожностью в связи с их возможным влиянием на повышение триглицеридов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным является дальнейшее изучение СГХС у детей в возрастном аспекте, поиск молекулярно-генетических и клинических корреляций для определения характера течения и прогноза гиперхолестеринемии, особенностей маркеров-предикторов развития ССЗ у детей и подростков. Это позволит индивидуализировать подходы к назначению комплексной (дието- и медикаментозной) терапии, определить оптимальные сроки старта гиполипидемической терапии с учетом возраста, клинических проявлений, показателей липидограммы, маркеров риска развития ССЗ. Актуальным является оценка эффективности и разработка критериев назначения гиполипидемических препаратов у детей и подростков до 18 лет.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТР III – Adult Treatment Panel III;	плотности;
F – стадия фиброза;	ЛПНП – липопротеиды низкой
Hb – гемоглобин;	плотности;
LQ – нижний (25-й) квартиль;	ЛПОНП – липопротеиды очень
METAVIR – шкала, предложенная	низкой плотности;
французская группой METAVIR,	ОВО – общая вода организма;
разграниченная стадии фиброза;	ОСА – общие сонные артерии;
Me (mediana) – медиана значений;	СГХС – семейная
S – степень стеатоза;	гиперхолестеринемия;
TLSC – therapeutic lifestyle changes;	[геСГХС – гетерозиготная форма,
UQ – верхний (75-й) квартиль;	гоСГХС – гомозиготная форма];
АЛТ – аланинаминотрансфераза;	СОБ – скорость окисления белка;
АС – атеросклероз;	СОЖ – скорость окисления жиров;
АСТ – аспаратаминотрансфераза;	СОУ – скорость окисления углеводов;
ГТГ – гипертриглицеридемия;	ССЗ – сердечно-сосудистые
ГХС – гиперхолестеринемия;	заболевания;
ДК – дыхательный коэффициент	ТЗ св – трийодтрионин свободный
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;	Т4 св – тироксин свободный
ЖМ – жировая масса;	ТГ – триглицериды;
ИМТ – индекс массы тела;	ТТГ – тиреотропный гормон
КА – коэффициент атерогенности	ЧСС – частота сердечных сокращений
КИМ – комплекс интимы медиа	УЗИ – ультразвуковое исследование;
(сонных артерий);	ФР – физическое развитие;
кПа – килопаскаль;	ХМ – хиломикроны;
лп (а) – липопротеин (а)	ХС – холестерин;
ЛПВП – липопротеиды высокой	ЩФ – щелочная фосфатаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, Н. В. Новые подходы к диагностике и терапии инфантильной формы дефицита лизосомной кислой липазы: мнение экспертов / Н. В. Агеева, А. В. Дегтярева, С. В. Михайлова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 3. – С. 6–9.
2. Александров, А. А. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте / А. А. Александров [и др.] ; Российское кардиологическое общество, Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Ассоциация детских кардиологов России, Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. – М., 2012.
3. Астракова, К. С. Ассоциация полиморфизма гена хPCSK9 с показателями липидного профиля в Российской популяции / К. С. Астракова, Е. В. Шахтнейдер, Д. Е. Иванощук [и др.] // Атеросклероз. – 2016. – Т. 12, № 2.
4. Бажан, С. С. Сохранение рецепторов ЛПНП – новый подход к терапии гиперлипидемии / С. С. Бажан // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 6 (14). – С. 14–17.
5. Барановский, А. Ю. Диатология: руководство / А. Ю. Барановский. – 5-е изд., перераб. и дополн. – СПб.: Питер, 2018. – 1104 с.
6. Бекезин, В. В. Жировой гепатоз и клинико-метаболические факторы риска у детей подросткового возраста с ожирением / В. В. Бекезин, Н. Н. Короткая, Л. В. Козлова [и др.]. – DOI 10.14300/мппс.2022.17060 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – № 3 (17). – С. 248–252.
7. Березов, Т. Т. Биологическая химия: учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704 с. – (Учеб. лит. для студентов).
8. Близнюк, С. А. Оценка распространенности семейной гиперхолестеринемии среди лиц с различными категориями риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Близнюк

Светлана Александровна. – Москва, 2019. – 159 с.

9. Близнюк, С. А. Семейная гиперхолестеринемия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения / С. А. Близнюк, У. В. Чубыкина, М. В. Ежов // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2017. – № 4. – С. 71–73.

10. ВОЗ: информационный бюллетень от 26.11.2020.

11. Галимова, Л. Ф. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике. / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Сластникова, Н. Э. Усова. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2348 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 3 (19). – С. 2348.

12. Глазунов, И. С. Здоровое питание: план действий по разработке региональных программ России / И. С. Глазунов, Т. В. Камардина [и др.]. – М., 2001.

13. Григорьянц И. С. изменения липидного обмена у детей ставропольского края, страдающих муковисцидозом / И. С. Григорьянц, Э. В. Водовозова, Л. Н. Леденева, Е. А. Енина // – DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.101.11.036> // Международный научно-исследовательский журнал – 2020 № 11 (101).

14. Ежов, М. В. Семейная гиперхолестеринемия: учебно-методическое пособие для слушателей дополнительного профессионального образования по специальностям «Кардиология», «Врач общей практики», «Терапия» / М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Т. Е. Колмакова [и др.] ; Национальное общество атеросклероза. – М., 2021.

15. Ежов, М. В. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии / М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Т. А. Рожкова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 2.

16. Ершова, А. И. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез / А. И. Ершова, Д. О. Аль Раши, А. А. Иванова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 5 (24). – С. 74–81.

17. Жмуров В. А. Психиатрия детско-подросткового возраста / В. А.

Жмуров. – М. : Медицинская книга, 2016. – 552 с.

18. Захарова, Ф. М. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей в семьях с отягощенной наследственностью / Ф. М. Захарова, В. И. Голубков, Б. М. Липовецкий [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, №1. – С. 15–18.

19. Камалова, А. А. Диета при гиперхолестеринемии у детей / А. А. Камалова. – DOI 10.15690/vsp.v19i4.2140 // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – № 4 (19). – С. 309–315.

20. Канева, А. М. Содержание аполипротеина-Е у жителей европейского Севера России / А. М. Канева, Н. Н. Потолицына, Е. Р. Бойко // Экология человека – 2011. – № 2. – С. 43–46.

21. Кесян, Г. А. Диагностика и методы решения снижения минеральной плотности костной ткани и деформаций суставной впадины лопатки при реверсивной артропластике плечевого сустава / Г. А. Кесян, Г. С. Карапетян, А. А. Шуйский [и др.] – DOI 10.29413/ABS.2022-7.1.18 // Acta biomedica scientifica. – 2022. – № 1 (7). – С. 154–160.

22. Клинические рекомендации: Семейная гиперхолестеринемия, – Москва, 2018.

23. Кокоташвили, Л. В. Способ диагностики первичной гиперхолестеринемии у детей раннего и дошкольного возраста с гастроэнтерологическими заболеваниями / Л. В. Кокоташвили, С. А. Колесов, Л. Н. Варанчева, А. Б. Языкова // Медицинский альманах. – 2012. – № 2 (21). – С. 198–200.

24. Кокоулина, А. Ю. Динамическая оценка нутритивного статуса школьников / А. Ю. Кокоулина // Медицина: теория и практика. – 2019. – № 1 (4). – С. 219–222.

25. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем. – М.: Мир, 2004. – 473 с.

26. Косыгина, А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова. – DOI 10.14341/probl200955144-

50 // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – № 1 (55). – С. 44–50.

27. Курбанисмаилова, П. М. Проблема выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией / П. М. Курбанисмаилова, А. Б. Попова, Н. Ю. Драненко, И. В. Сергиенко // Клиническая практика. – 2017. – № 3. – С. 61–69.

28. Леонтьева, И. В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения / И. В. Леонтьева. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. – № 4 (66). – С. 118–128.

29. Леонтьева, И. В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей / И. В. Леонтьева. – DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40 // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 4 (65). – С. 27–40.

30. Литвицкий, П. Ф. Расстройства липидного обмена / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 48–62.

31. Малышев, П. П. Семейный дефект аполипопротеина В100: молекулярная основа заболевания и клинико-биохимические особенности пациентов / П. П. Малышев, А. Н. Мешков, Л. А. Котова, В. В. Кухарчук. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (6).

32. Маль, Г. С. Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и индуцирующие факторы / Г. С. Маль, А. М. Смахтина. – DOI 10.24412/2311-1623-2021-32-43-51 // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 9, № 32. – С. 43–51.

33. Маслов, А. П. Динамика показателей липидов и уровня гомоцистеина плазмы крови у больных ИБС на фоне 6-месячной терапии статинами (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) / А. П. Маслов, Л. Н. Баженова, З. В. Гетман, В. В. Гущина // Медицина в Кузбассе. – 2014. – С. 63–66.

34. Мешков, А. Н. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB / А. Н. Мешков, А. Е. Ершова, Н. В. Щербакова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 8 (10). – С. 63–65.

35. Мешков, А. Н. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников / А. Н. Мешков, А. И. Ершова, С. А. Шальнова, [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-02-17 // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – № 1 (16). – С. 24–32.

36. Мирошниченко, И. И. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И. И. Мирошниченко, Ю. М. Калмыков, Н. Н. Кузнецова, С. Н. Птицына // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 224–228

37. Митрошина, Е. В. Метаболические эффекты адипонектина» / Е. В. Митрошина, А. Ф. Вербовой // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 6 (13). – С. 68–72.

38. Мустафина, С. В. Особенности атерогенных дислипидемий в подростковом возрасте при избыточной массе тела и ожирении / С. В. Мустафина, Д. В. Денисова, В. И. Алферова [и др.] – DOI 10.15372/ATER20190406 // Атеросклероз. – 2019. – № 4 (15). – С. 58–65.

39. Новицкая, А. А. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца. Оценка клинической и прогностической значимости: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Новицкая Анастасия Александровна. – Кемерово, 2016. – 140 с.

40. Павловская, Е. В. Коморбидная патология при ожирении у детей: клинико-метаболическая характеристика, оценка эффективности диетотерапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Павловская Елена Вячеславовна. – Москва, 2020.

41. Петкевич, А. И. Проявления метаболического синдрома у детей 10–14 лет с избыточным весом и ожирением / А. И. Петкевич, А. А. Бруйков, А. В. Гулин. – DOI 10.25005/2074-0581-2017-19-2-226-229 // Вестник Авиценны. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 226–229.

42. Петренко, Ю. В. Биологическая и патофизиологическая значимость

адипонектина / Ю. В. Петренко, К. С. Герасимова, В. П. Новикова. – DOI 10.17816/PED10283-87 // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 83–87.

43. Попова, Н. В. Клатрин-зависимый эндоцитоз и белки-адаптеры / Н. В. Попова, И. Е. Деев, А. Г. Петренко // Acta Naturae. – 2013. – Т. 5, № 3 (18). – С. 66–77.

44. Пшеничникова, И. И. Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант / И. И. Пшеничникова, И. Н. Захарова, И. М. Османов, [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-17-294-299 // Медицинский Совет. – 2021. – № 17. – С. 294–299

45. Российский статистический ежегодник. Стат. сб. / Росстат. – Москва, 2019. – 708 с.

46. Садыкова, Д. И. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова. – DOI 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123 // Рос вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 5 (62). – С. 119–123.

47. Садыкова, Д. И. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Сластникова. – DOI 10.15690/pf.v17i2.2098 // Педиатрическая фармакология. – 2020. – № 2 (17). – С. 124–128.

48. Скурихин, И. М. Химический состав российский пищевых продуктов: одобрено ученым советом ГУ НИИ питания РАМН и Межведомственным научным советом по медицинским проблемам питания / И. М. Скурихин, В. А. Тутельян, – М.: ДеЛи принт, 2002.

49. Сметнев, С. А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза / С. А. Сметнев, А. Н. Мешков. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 5 (11). – С. 522–528.

50. Стародубова, А. В. Влияние ожирения на толщину комплекса интима медиа у женщин в постменопаузе / А. В. Стародубова, Г. И. Сторожаков, О. А. Кисляк, О. Н. Царева. – DOI 10.14341/DM2004450-54 // Сахарный диабет. – 2004. – № 4 (7). – С. 50–54.

51. Струков, А. И. Болезни сердечно-сосудистой системы // Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. – 4-е изд. – М.: Медицина, 1995. – 688 с. – С. 262–316.

52. Трошин, В. В. Возможность исследования жесткости сосудистой стенки при периодических медицинских осмотрах для выявления групп риска по сердечно-сосудистой патологии / В. В. Трошин, В. Д. Федотов // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 6 (291). – С. 22–24.

53. Трунина, И. И. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров здоровья / И. И. Трунина, Н. А. Буланова, С. П. Щелыкалина, [и др.]. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-2-69-77 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – № 2 (66). – С. 69–77.

54. Тутельян, В. А. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации / В. А. Тутельян [и др.]. – М.: Федеральная служба по надзору и сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 72 с.

55. Улумбекова, Г. Э. Показатели здоровья детей и подростков в России / Г. Э. Улумбекова, А. В. Калашникова, А. В. Мокляченко // Оргздрав: новости, мнения, обучения. – 2016. – №3-4. – С. 18–33.

56. Федотов, В. Д. Сравнительная характеристика жесткости сосудистой стенки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, эссенциальной артериальной гипертензией и лиц, работающих в контакте с промышленной пылью / В. Д. Федотов, М. Ю. Милютина, Д. В. Николаев [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 9.

57. Фролова, Е. А. Ранняя диагностика и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц молодого возраста / Е. А. Фролова, Д. В. Максинёв, С. А. Фролов. – DOI 10.23670/IRJ.2021.114.12.070 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 12-2 (114). – С. 187–189.

58. Чубыкина, У. В. Частота семейной гиперхолестеринемии и

гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома / У. В. Чубыкина, М. В. Ежов, О. И. Афанасьева [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5041 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 6 (27). – С. 5041.

59. Чумакова, Г. А. Клиническое значение аполипопротеинов А и В / Г. А. Чумакова, О. В. Гриценко, Н. Г. Веселовская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6 (10). – С. 105–112.

60. Шахтшнейдер, Е. В. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай / Е. В. Шахтшнейдер, Д. Е. Иванощук, К. В., Макаренкова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146). – С. 178–179.

61. Abella, V. Leptin in the interplay of of inflammation, metabolism and immune system disorders / V. Abella, M. Scotece, J. Conde [et al.]. – DOI 10.1038/nrrheum.2016.209 // Nat. Rev. Rheumatol. – 2017 Feb. – № 2 (13). – P. 100–109.

62. Catapano, A. L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: / A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] – DOI 10.1093/eurheartj/ehw272 // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37 (39). – P. 2999–3058 [Адаптированный перевод на русский язык: Ежов М. В. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Клинические рекомендации].

63. Al-Hamodi, Z. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus / Z. Al-Hamodi, M. Al-Habori, A. Al-Meer, R. Saif-Ali. – DOI 10.1186/1758-5996-6-99 // Diabetol. Metab. Syndr. – 2014. – № 1 (6). – P. 99.

64. Anagnostis, P. Bone Health in Patients with Dyslipidemias: An Underestimated Aspect / P. Anagnostis, M. Florentin, S. Livadas [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23031639. – PMID: 35163560. – PMCID: PMC8835770 // Int. J. Mol. Sci. – 2022 Jan 31. – № 3 (23). – P. 1639.

65. Anagnostis, P. Should we Consider Lipoprotein (a) in Cardiovascular Disease Risk Assessment in Patients with Familial Hypercholesterolaemia? / P. Anagnostis, P. Siolos, D. Krikidis [et al.]. – DOI 10.2174/1381612824666181010150958. – PMID: 30317988 // Curr. Pharm. Des. – 2018. – № 24 (31). – P. 3665–3671.
66. Andersen, L. H. Familial defective apolipoprotein B-100: A review / L. H. Andersen, A. R. Miserez, Z. Ahmad, R. L. Andersen. – DOI 10.1016/j.jacl.2016.09.009 // Journal of Clinical Lipidology. – 2016. Vol. 6 (10). – P. 1297–1302.
67. Arrebola-Moreno, A. L. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries / A. L. Arrebola-Moreno, J. P. Arrebola, A. Moral-Ruiz [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – № 1 (236). – P. 207–214.
68. Asano, T. Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis / T. Asano, K. Watanabe, N. Kubota [et al.] – DOI 10.1111/j.1440-1746.2009.06039 // J Gastroenterol. – Hepatol. – 2009. – № 10 (24). – P. 1669–1676.
69. Austin, M. A. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review / M. A. Austin, C. M. Hutter, R. L. Zimmern, S. E. Humphries // American journal of epidemiology. – 2004. – № 160. – P. 407–420.
70. Ayoub, C. Low circulating PCSK9 levels in LPL homozygous children with chylomicronemia syndrome in a Syrian refugee family in Lebanon / C. Ayoub, Y. Azar, D. Maddah [et al.] – DOI 10.3389/fgene.2022.961028. – PMID: 36061186. – PMCID: PMC9437297 // Front Genet. – 2022 Aug 19. – № 13. – P. 961028.
71. Banderali, G. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges / G. Banderali, M. E. Capra, G. Biasucci [et al.]. – DOI 10.1186/s13052-022-01257-y. – PMID: 35840982. – PMCID: PMC9287900 // Ital. J. Pediatr. – 2022 Jul 15. – № 1 (48). – P. 115.
72. Barkas, F. Diet and Cardiovascular Disease Risk Among Individuals with Familial Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis / F. Barkas, T. Nomikos, E. Liberopoulos, D. Panagiotakos. – DOI 10.3390/nu12082436. – PMID:

32823643. – PMCID: PMC7468930 // *Nutrients*. – 2020 Aug 13. – № 8 (12). – P. 2436.

73. Baroni, M. G. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD / M. G. Baroni, A. Berni, S. Romeo [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2003. – № 4. – P. 8.

74. Behera, J. R. An Infant with Milky Serum and a Rare Mutation / J. R. Behera, S. Pattanaik, M. K. Jain. – PMID: 31937707 // *Indian Pediatr.* – 2020 Jan 15. – № 1 (57). – P. 73–74

75. Blinc, L. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Carotid Intima Media Thickness as Markers of Subclinical Inflammation and Atherosclerosis in Pediatric Patients with Hypercholesterolemia / L. Blinc, M. Mlinaric, T. Battelino, U. Groselj. – DOI 10.3390/molecules25215118. – PMID: 33158028. – PMCID: PMC7663751 // *Molecules*. – 2020 Nov 4. – № 21 (25). – P. 5118.

76. Block, R. C. Awareness, diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) – Results of a US national survey / R. C. Block, M. Bang, A. Peterson [et al.] – DOI 10.1016/j.jacl.2021.09.045. – PMID: 34593357 // *J. Clin. Lipidol.* – 2021. – № 15 (5). – P. 682–689.

77. Buttgereit, F. Prevention of glucocorticoid morbidity in giant cell arteritis / F. Buttgereit, E. L. Matteson, C. Dejaco, B. Dasgupta. – DOI 10.1093/rheumatology/kex459. – PMID: 29982779 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2018 Feb 1. – № 57 (suppl_2). – P. ii11–ii21.

78. Carson, J. A. S. Dietary Cholesterol and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association / J. A. S. Carson, A. H. Lichtenstein, C. A. M. Anderson [et al.]; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000743. – PMID: 31838890 // *Circulation*. – 2020 Jan 21. – № 3 (141). – P. e39–e53.

79. Ceballos-Macías, J. J. PCSK-9 Inhibitors in a Real-World Setting and a Comparison Between Alirocumab and Evolocumab in Heterozygous FH Patients / J. J. Ceballos-Macías, C. Lara-Sánchez, J. Flores-Real [et al.]. – DOI 10.1210/jendso/bvaa180. – PMID: 33367195. – PMCID: PMC7747364 // J. Endocr. Soc. – 2020 Nov 18. – № 1 (5). – P. bvaa180.

80. Chacón-Camacho, O. F. Familial Hypercholesterolemia: Update and Review / O. F. Chacón-Camacho, G. Pozo-Molina, C. F. Méndez-Catalá [et al.]. – DOI 10.2174/1871530321666210208212148. – PMID: 33563162 // Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets. – 2022. – № 2 (22). – P. 198–211.

81. Chelchowska, M. Status witaminy e u dzieci z hipercholesterolemia = Vitamin E status in hypercholesterolemic children / M. Chelchowska, T. Laskowska-Klita, B. Radomska. – PMID: 12426457// Med. Wieku. Rozwoj. – 2002 Apr–Jun. – № 6 (2). – P. 125–33 [Polish].

82. Daniels, S. R. Lipid screening and cardiovascular health in childhood / S. R. Daniels, F. R. Greer; American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. // Pediatrics. – 2008. – № 1 (11). – P. 1 98–108.

83. Di Taranto, M. D. Lipid profile and genetic status in a familial hypercholesterolemia pediatric population: exploring the LDL/HDL ratio / M. D. Di Taranto, R. de Falco, O. Guardamagna [et al.]. – DOI 10.1515/cclm-2018-1037. – PMID: 30710474 // Clin. Chem. Lab. Med. – 2019 Jun 26. – № 7 (57). – P. 1102–1110.

84. Dibaba, D. T. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis / D. T. Dibaba. – DOI 10.1093/nutrit/nuz037. – PMID: 31407792 // Nutr Rev. – 2019 Dec 1. – № 12 (77). – P. 890–902.

85. Dixon, A. Efficacy of Probiotics in Patients of Cardiovascular Disease Risk: a Systematic Review and Meta-analysis / A. Dixon, K. Robertson, A. Yung [et al.]. – DOI 10.1007/s11906-020-01080-y. – PMID: 32860083 // Curr. Hypertens Rep. – 2020 Aug 29. – № 9 (22). – P. 74.

86. Do, R. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction / R. Do, N. O. Stitzel, H. H. Won [et al.]. – DOI 10.1038/nature13917// Nature. – 2015. – № 518 (7537). – P. 102–106.

87. Eckel, R. H. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R. H. Eckel, J. M. Jakicic, J. D. Ard [et al.] ; American. Heart Association. – DOI 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1 // JAMA. – 1961. – № 175. – P. 389–391.

88. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report / Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. – DOI 10.1542/peds.2009-2107C. – PMID: 22084329. – PMCID: PMC4536582 // Pediatrics. – 2011 Dec. – Vol. 128 (Suppl 5). – P. S213–256.

89. Ference, B. A. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B. A. Ference, H. M. Ginsberg, I. Graham, [et al.] – DOI 10.1093/eurheartj/ehx144 // Eur. Heart J. – 2017. – № 32 (38). – P. 2459–2472.

90. Fiamenghi, V. I. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis / V. I. Fiamenghi, E. D. Mello. – DOI 10.1016/j.jpeds.2020.08.006. – PMID: 33022267 // J. Pediatr. (Rio J.). – 2021 May–Jun. – № 3 (97). – P. 273–279.

91. Flock, M. R. Diverse physiological effects of long-chain saturated fatty acids: implications for cardiovascular disease / M. R. Flock, Kris-Etherton P. M. Kris-Etherton. – DOI 10.1097/MCO.0b013e328359e6ac // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2013. – № 2 (16). – P. 133–140.

92. Frühbeck, G. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk / G. Frühbeck, V. Catalán, A. Rodríguez, J. Gómez-Ambrosi. – DOI 10.1080/21623945.2017.1402151 // Adipocyte. – 2018. – № 1 (7). – P. 57–62.

93. Gaudio, E. Morphological aspects of atherosclerosis lesion: past and

present / E. Gaudio, G. Carpino, M. Grassi, A. Musca // Clin. Ter. – 2006. – № 2 (157). – P. 135–142.

94. Gidding S. S. Special Commentary: Is diet management helpful in familial hypercholesterolemia? / S. S. Gidding. – DOI 10.1097/MCO.0000000000000538. – PMID: 30550385 // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2019 Mar. – № 2 (22). – P. 135–140.

95. Grundy, S. M. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) – Executive summary / S. M. Grundy, D. Becker, L. T. Clark [et al.]. National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. – NIH Publication No. 01-3670, May 2001.

96. Grundy, S. M. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary / S. M. Grundy, N. J. Stone, A. L. Bailey [et al.] – DOI CIR00000000000000624 // Circulation. – 2019. – № 139. – P. e1082–e1143.

97. Hajighasemi, S. A review of gene- and cell-based therapies for familial hypercholesterolemia / S. Hajighasemi, A. M. Gorabi, V. Bianconi, M. Pirro. – DOI 10.1016/j.phrs.2019.03.016 // Pharmacol. Res. – 2019 May. – Vol. 143. – P. 119–132.

98. Hande, L. N. Effect of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Composition in Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Crossover Trial / L. N. Hande, C. Kjellmo, K. Pettersen [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines10081809. – PMID: 36009356. – PMCID: PMC9405021 // Biomedicines. – 2022 Jul 27. – № 8 (10). – P. 1809.

99. Hanel, A. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications / A. Hanel, C. Carlberg. – DOI 10.1016/j.bcp.2019.07.024. – PMID: 31377232 // Biochem. Pharmacol. – 2020 Mar. – № 173. – P. 113595.

100. Hennig, M. Monitoring the Effects of Hypolipidemic Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia in Poland / M. Hennig, A. Brandt-Varma,

A. Wołoszyn-Durkiewicz [et al.]. – DOI 10.3390/life10110270. – PMID: 33158089. – PMCID: PMC7694222 // *Life* (Basel). – 2020 Nov 4. – № 10 (11). – P. 270.

101. Humphries, S. E. Ramaswami U on behalf of the FH Paediatric Register Steering Group. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia (FH) Register: Statin-related safety and one-year growth data / S. E. Humphries, J. A. Cooper, P. Dale. – DOI 10.1016/j.jacl.2017.11.005// *J. Clin. Lipidol.* – 2017.

102. Jahns, L. The history and future of dietary guidance in America / L. Jahns, W. Davis-Shaw, A. H. Lichtenstein [et al.]. – DOI 10.1093/advances/nmx025 // *Adv. Nutr.* – 2018. – № 9. – P. 136–147.

103. Karapostolakis, G. The Effect of Long-Term Atorvastatin Therapy on Carotid Intima-Media Thickness of Children With Dyslipidemia / G. Karapostolakis, M. Vakaki, A. Attilakos [et al.] – DOI 10.1177/0003319720975635. – PMID: 33242982 // *Angiology.* – 2021 Apr. – № 4 (72). – P. 322–331.

104. Kindt, I. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia / I. Kindt, P. Mata, J. W. Knowles // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2017. – № 28. – P. 152–160.

105. Koletzko, B. Pediatric nutrition in practice / B. Koletzko, vol. ed., J. Bhatia, Z. A. Bhutta co-eds [et al.]. – 2nd, revised ed. 2015. – URL: <https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/default-source/global-dcoument-library/publications/secured/pediatric-nutrition-in-practice-volume-2d6c9e1dc43e563eca373ff07002886dc.pdf> (accesses: 28.07.2020).

106. Lesauskaite, V. World Health Organization (WHO) and the World Heart Federation (WHF) Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDA Y) Study. Histomorphometric investigation of the aorta and coronary arteries in young people from different geographical locations / V. Lesauskaite, P. Tanganelli, G. Bianciardi, [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 1999. – № 6 (9). – P. 266–276.

107. Li, Y. Case Report: Next-Generation Sequencing Identified a Novel Pair of Compound-Heterozygous Mutations of LPL Gene Causing Lipoprotein Lipase Deficiency / Y. Li, M. Hu, L. Han [et al.] – DOI 10.3389/fgene.2022.831133. – PMID: 35309119. – PMCID: PMC8927541 // *Front Genet.* – 2022 Mar 3. – № 13. – P. 831133.

108. Mainieri, F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents / F. Mainieri, V. M. Tagi, F. Chiarelli. – DOI 10.3390/biomedicines10051043. – PMID: 35625781. – PMCID: PMC9139047 // Biomedicines. – 2022 Apr 30. – № 5 (10). – P. 1043.

109. Malhotra, A. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia / A. Malhotra, N. Shafiq, A. Arora [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD001918.pub3 // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – № 6. – Art. No. CD001918.

110. Marchand, M. Patient Perspectives Regarding Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia / M. Marchand, V. Chen, M. Trinder [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjco.2020.12.006. – PMID: 34027362. – PMCID: PMC8134866 // CJC Open. – 2021 Apr 8. – № 3 (5). – P. 557–564.

111. Marduel, M. Molecular Spectrum of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in France / M. Marduel, A. Carri, A. Sassolas, [et al.] // Hum. Mutat. – 2010 Nov. – Vol. 11 (31). – P. E1811–1824.

112. Masquio, D. C. The effect of weight loss magnitude on pro-/anti-inflammatory adipokines and carotid intima-media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy / D. C. Masquio, A. de Piano, P. L. Sanches [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.) – 2013. – № 79. – P. 55–64.

113. McNeal, C. J. Lipoprotein (a) in Youth / C. J. McNeal, A. L. Peterson, K. R. Feingold [et al.]. – PMID: 2780943 1// Endotext [Internet]. – South Dartmouth (MA) : MDText.com, Inc. 2000. – 2020 Feb 9.

114. Mensink, R. P. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials / R. P. Mensink, P. L. Zock, A. D. Kester, M. B. Katan. – DOI 10.1093/ajcn/77.5.1146. – PMID: 12716665 // Am. J. Clin. Nutr. – 2003 May. – № 5 (77). – P. 1146–1155.

115. Miller, D. M. Development of an Implementation Framework for Overcoming Underdiagnoses of Familial Hypercholesterolemia in the USA / D. M. Miller, A. Gaviglio, H. A. Zierhut. – DOI 10.1159/000513872. – PMID: 33853081 //

Public Health Genomics. – 2021. – № 3–4 (24). – P. 110–122.

116. National Cholesterol Education Program. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. U.S. department of health and human services / Public Health Service; National Institutes of Health. – National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 01-3305. – May 2001.

117. NICE Clinical Guidelines, No. 71. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. – London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 Oct. – ISBN-13: 978-1-4731-1290-2.

118. Niu, X. A Cross-sectional Study on the Relationship Between Homocysteine and Lipid Profiles Among Chinese Population from Hunan / X. Niu, J. Chen, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1002/lipd.12279. – PMID: 32954499 // Lipids. – 2021 Jan. – № 1 (56). – P. 93–100.

119. Nordestgaard, B. G. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? / B. G. Nordestgaard, M. Benn // Eur. Heart J. – 2017. – № 38. – P. 1580–1583.

120. Nordestgaard, B. G. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society / B. G. Nordestgaard, M. J. Chapman, S. E. Humphries [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/eh273 // Eur. Heart J. – 2013. – № 34 (45). – P. 3478–3490a.

121. Paripović, A. Evaluation of carotid intima media thickness in children with idiopathic nephrotic syndrome / A. Paripović, N. Stajić, J. Putnik [et al.]. – DOI 10.1016/j.nephro.2020.09.004. – PMID: 33162364 // Nephrol. Ther. – 2020 Dec. – № 7 (16). – P. 420–423.

122. Patni, N. Genetics and Dyslipidemia / N. Patni, Z. Ahmad, D. P. Wilson // Endotext. – South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2020 Feb 11.

123. Pérez de Isla, L. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) / L. Pérez de Isla, R. Alonso, N. Mata [et al.] – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541. – PMID: 28275165 // Circulation. –

2017 May 30. – № 22 (135). – P. 2133–2144.

124. Perez de Isla, L. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up / L. Perez de Isla, R. Alonso, G. F. Watts [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – № 67. – P. 1278–1285.

125. Peterson, A. L. Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Children with Familial Hypercholesterolemia / A. L. Peterson, C. J. McNeal, D. P. Wilson. – DOI 10.1007/s11883-021-00959-8. – PMID: 34453222 // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2021 Aug 27. – № 10 (23). – P. 64.

126. Public Health England. Familial Hypercholesterolaemia – support for the implementation of a systems approach to its detection and management. – 2018.

127. Reiss, A. B. PCSK9 in cholesterol metabolism: from bench to bedside / A. B. Reiss, N. Shah, D. Muhieddine [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2018 Jun 12. – Vol. 11 (132). – P. 1135–1153.

128. Rodríguez-Borjabad, C. Efficacy of therapeutic lifestyle changes on lipid profiles assessed by NMR in children with familial and non-familial hypercholesterolemia / C. Rodríguez-Borjabad, A. I. Malo, D. Ibarretxe [et al.] ; DECOPIN Group; DECOPIN GROUP Investigators who have participated in patient recruitment. – DOI 10.1016/j.arteri.2019.10.001. – PMID: 32005605 // *Clin. Investig. Arterioscler.* – 2020 Mar-Apr. – № 2 (32). – P. 49–58 [English, Spanish].

129. Kleiman, R. E. Pediatric nutrition / R. E. Kleiman, F. R. Greer. – 7th edition. – Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2014. – 1506 p.

130. Sacks, F. M. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association / F. M. Sacks, A. H. Lichtenstein, J. H. Y. Wu [et al.] ; American Heart Association – DOI 10.1161/CIR. 0000000000000510 // *Circulation.* – 2017 Jul 18. – № 3 (136). – P. e1–e23.

131. Schäfer, K. Mechanisms linking leptin to arterial and venous thrombosis: potential pharmacological targets / K. Schäfer, S. Konstantinides – DOI 10.2174/13816128113199990021 // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – № 4 (20). – P. 635–640.

132. Schneider, J. G. Siblings with hepatosplenomegaly and lipoprotein lipase deficiency / J. G. Schneider, S. Schaefer, B. Lettgen [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(02)11202-5. – PMID: 12387965 // *Lancet*. – 2002 Oct 12. – № 360 (9340). – P. 1150.

133. Schoeler, M. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism / M. Schoeler, R. Caesar. – DOI 10.1007/s11154-019-09512-0 // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2019. – № 4 (20). – P. 461–472.

134. Sharma, S. Potential of Probiotics in Hypercholesterolemia: A Review of In Vitro and In Vivo Findings / S. Sharma, S. Puri, A. V. Kurpad. – PMID: 28646806 // *Altern. Ther. Health Med.* – 2018 Mar. – № 2 (24). – P. 36–43.

135. Shaunak, M. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity / M. Shaunak, C. D. Byrne, N. Davis [et al.] – DOI 10.1136/archdischild-2019-318063. – PMID: 32409495 // *Arch. Dis. Child.* – 2021 Jan. – № 1 (106). – P. 3–8.

136. Sitarska, D. Laboratory diagnosis of the Niemann-Pick type C disease: an inherited neurodegenerative disorder of cholesterol metabolism / D. Sitarska, A. Ługowska. – DOI 10.1007/s11011-019-00445-w. – PMID: 31197681. – PMCID: PMC6744384 // *Metab. Brain. Dis.* – 2019 Oct. – № 5 (34). – P. 1253–1260.

137. Sonnenburg J. L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism / J. L. Sonnenburg, F. Backhed. – DOI 10.1038/nature18846 // *Nature*. – 2016. – № 535 (7610). – P. 56–64.

138. Soutar, A. K. Mechanisms of disease: Genetic causes of familial hypercholesterolemia / A. K. Soutar, R. P. Naoumova. – DOI 10.1038/ncpcardio0836 // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. – 2007. – Vol. 4 (4). – P. 214–225.

139. Stewart, J. Hyperlipidemia / J. Stewart, T. McCallin, J. Martinez [et al.]. – DOI 10.1542/pir.2019-0053. – PMID: 32737252 // *Pediatr. Rev.* – 2020 Aug. – № 8 (41). – P. 393–402.

140. Sturm, A. C. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel / A. C. Sturm, J. W. Knowles, S. S. Gidding [et al.] – DOI 10.1016/j.jacc.2018.05.044 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 6 (72). – P. 662–680.

141. Tada, H. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease / H. Tada, M. A. Kawashiri, A. Nomura [et al.] – DOI 10.1016/j.jacl.2018.08.006 // Journal of Clinical Lipidology. – 2018. – Vol. 6 (12). – P. 1436–1444.
142. Takeuchi, S. Adiponectin receptor 1 expression is associated with carotid plaque stability / S. Takeuchi, K. Wada, Y. Uozumi [et al.]. – DOI 10.4103/0028-3886.115063 // Neurology India. – 2013. – Vol. 3 (61). – P. 249–253.
143. Terasaki, F. Familial hypercholesterolemia with multiple large tendinous xanthomas and advanced coronary artery atherosclerosis / F. Terasaki, H. Morita, M. Harada-Shiba [et al.] // Intern. Med. – 2013. – Vol. 5 (52). – P. 577–581.
144. Torvik, K. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia / K. Torvik, I. Narverud, I. Ottestad [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.913. – PMID: 27494447 // Atherosclerosis. – 2016 Sep. – № 252. – P. 21–27.
145. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2012. – 7th ed. – Washington, DC: US Government Printing Office, 2010 Dec.
146. US Department of Health and Human Services. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. – 8th ed. – 2015 Dec. – URL: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (accessed: 02.12.2018).
147. Vincent, M. J. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol / M. J. Vincent, B. Allen, O. M. Palacios [et al.]. – DOI 10.1093/ajcn/nqy273 // Am. J. Clin. Nutr. – 2019. – № 109. – P. 7–16.
148. Wallace, A. M. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) / A. M. Wallace, A. D. McMahon, C. J. Packard [et al.] // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 3052–3056.
149. Wang, J. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis / J. Wang, D. You, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1111/jebm.12412. Epub 2020 Nov 3. – PMID: 33145936 // J. Evid. Based. Med. – 2021 Sep. – № 3 (14). – P. 208–217.
150. Wang, Y. Cholesterol metabolism pathways - are the intermediates more

important than the products? / Y. Wang, E. Yutuc, W. J. Griffiths. – DOI 10.1111/febs.15727. – PMID: 33506652. – PMCID: PMC8653896 // FEBS J. – 2021 Jun. – № 12 (288). – P. 3727–3745.

151. Whitfield, A. J. Lipid disorders and mutations in the APOB gene / A. J. Whitfield, P. H. Barrett, F. M. van Bockxmeer, J. R. Burnett. – DOI 10.1373/clinchem.2004.038026. – PMID: 15308601 // Clin. Chem. – 2004 Oct. – № 10 (50). – P. 1725–1732.

152. Widhalm, K. Effect of Diet on Lipid Levels in Children / Adolescents with Familial Hypercholesterolemia / K. Widhalm, K. Fallmann // Austin. J. Nutri. Food Sci. – 2022. – № 2 (10). – P. 1168.

153. Wilson, D. P. Universal cholesterol screening of children in community-based ambulatory pediatric clinics / Wilson D. P., Davis S., Matches S. [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacl.2015.05.006. – PMID: 26343216 // J. Clin. Lipidol. – 2015 Sep–Oct. – № 9 (5 Suppl). – P. S88–92.

154. Wilson, D. P. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association / D. P. Wilson, T. A. Jacobson, P. H. Jones [et al.] // Journal of clinical lipidology. – 2019. – № 13. – P. 374–392.

155. Wu, N. Clinica Chimica Acta PCSK9 gene mutations and low-density lipoprotein cholesterol / N. Wu, J. Li. – DOI 10.1016/j.cca.2014.01.043 // Clinica. Chimica. Acta. – 2014. – Vol. 431. – P. 148–153.

156. Xu, Z. Dietary Cholesterol Intake and Sources among U.S Adults: Results from National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 2001–2014 / Z. Xu, S. T. McClure, L. J. Appel. – DOI 10.3390/nu10060771. – PMID: 29903993. – PMCID: PMC6024549 // Nutrients. – 2018 Jun 14. – № 6 (10). – P. 771.

157. Yeung, J. Familial hypercholesterolaemia: Experience of a tertiary paediatric lipid clinic / J. Yeung, K. Chisholm, C. Spinks, S. Srinivasan. – DOI 10.1111/jpc.15426. – PMID: 33830584 // J. Paediatr. Child Health. – 2021 Aug. – № 8 (57). – P. 1201–1207.

158. Ying, Q. Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on the

Postprandial Metabolism of Apolipoprotein(a) in Familial Hypercholesterolemia / Q. Ying, M. Croyal, D. C. Chan [et al.]. – DOI 10.5551/jat.63587. – PMID: 35676030 // J. Atheroscler. Thromb. – 2022 Jun 8.

159. Zhang, Z. J. Lipid status and linear relationship between total cholesterol and triglycerides in glycogen storage disease type I / Z. J. Zhang, Y. H. Yuan, M. S. Ma [et al.]. – DOI 10.26355/eurrev_202010_23218. – PMID: 33090409 // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2020 Oct. – № 19 (24). – P. 10036–10044.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Рекомендованный рацион питания на 1 день для детей 7-11 лет с СГХС, ожирением и условно здоровых детей

Прием пищи	СГХС	Ожирение	Условно здоровые дети	Норма* 7-11
Завтрак	Сырники из творога 5% 100г Варенье 30г Чай б/с 200мл	Омлет с молоком 100г Хлеб ц/з 30г Салат из моркови, яблок и кукурузы со сметаной 100/20г Чай б/с 200мл	Каша овсяная б/с 200г Сливочное масло 5г Мед 15г Чай б/с 200мл	Б – 63г Ж – 70г ХС < 300мг У – 305г Э – 2100ккал
Перекус	Орехи 30г Фрукты 100г Хлебец ц/з 30г	Молоко 200мл Яблоко печеное б/с 130г Орехи 20г	Творог 9% 800г Фрукты/ягоды 100г Хлебец ц/з 30г	
Обед	Борщ 250г Хлеб ц/з 30г Белая рыба 80г Рис 110г Овощной салат 150г Растительное масло 5мл Компот б/с 200мл	Суп овощной 250г Бефстроганов 110г Картофельное пюре 100 Салат овощной 150г Растительное масло 5мл Компот б/с 200мл	Суп куриный с лапшой 250г Фаршированный перец 150г Томатный соус 20г Салат со свеклой 100г Компот б/с 200г	
Полдник	Хлеб ц/з 50г Авокадо 50г Помидоры 80г Лосось слабосоленый 40г	Отвар шиповника б/с 200мл Фрукты 150г Хлебец ц/з 20г Сыр 20г	Орехи 20г Банан 100г Сок 200мл Печенье 20г	
Ужин	Макароны 120г Индейка отварная 40г Овощи тушеные 150г Чай б/с 200мл	Биточки из курицы паровые 90г Винегрет с растительным маслом 160г Хлеб ц/з 50г Чай б/с 200мл	Рис 120г Запеченная курица 70г Салат овощной 150г Растительное масло 5мл Чай б/с 200мл	
На ночь	Кефир 1% 130г	Кефир 3,2% 200г	Биойогурт 130г	
Энергетическая ценность	Б – 84,2г Ж – 63,3г ХС – 205мг У – 214г Э – 1731ккал	Б – 80,1г Ж – 71,8г ХС – 285мг У – 211,2г Э – 1972ккал	Б – 82г Ж – 59,9г ХС – 180мг У – 252,4г Э – 1829ккал	

Примечания:

Б/с – без сахара

Ц/з – цельнозерновой

*норма ХС для детей с СГХС, ожирением с ГХС < 200 мг/сут

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Анкета для оценки фактического рациона питания пациентов с нарушениями липидного обмена

Вопрос № 1: Ведете ли Вы дневник питания?

- ☐ Да
- ☐ Нет

Вопрос №2: Если да, то считаете ли Вы калорийность Вашего / Вашего ребенка рациона?

- ☐ Да
- ☐ Нет

Вопрос №3: Если да, то знаете ли Вы сколько холестерина Вы / Ваш ребенок употребляет с пищей в сутки?

- ☐ Да
- ☐ Нет

Вопрос №4: Употребляете ли Вы / Ваш ребенок нижеперечисленные продукты, если да, то с какой периодичностью и в каком объеме?

Продукт	Да / Нет	Периодичность	Объем разовой порции
Красное мясо (говядина/свинина/баранина)			
Птица (курица/индейка)			
Полуфабрикаты (котлеты/колбасы/сосиски)			
Субпродукты (печень/почки/мозги)			
Сало			
Морепродукты (раки/креветки)			
Морепродукты (мидии/кальмары/гребешки)			
Цельное яйцо (куриное/перепелиное)			
Соусы (майонез/сметана более 15%/кетчуп и др.)			
Сыр			
Молочные продукты (йогурты/творог/молоко/кефир и др.)	___% жирности		
Шоколад			
Промышленные сладости (шоколадные/злаковые батончики/печенье) Ех. Сникерс, чокопай, киндер пингви, печенье, галеты и т.д.			
Фастфуд (чипсы/сухари/фудкорты/ готовые блюда и др.)			
Фрукты			
Овощи			
Орехи			
Растительное масло			
Соки (промышленные/ свежевыжатые)			
Сладкие газированные напитки			

Вопрос №5: Какой прием пищи у Вас наиболее калорийный?

- ☐ Завтрак
- ☐ Обед
- ☐ Ужин
- ☐ Другое

Вопрос №6: Изменили ли Вы свои пищевые привычки в семье после выявления нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемии/гипертриглицеридемии) / избыточной массы тела?

- ☐ Да
- ☐ Нет

Вопрос №7: Как Вы оцениваете свою приверженность рекомендациям по ограничению жиров в рационе?

- ☐ Полностью соблюдаю рекомендованную диету (ежедневно)
- ☐ В целом соблюдаю рекомендованную диету
- ☐ Редко придерживаюсь рекомендованной диете (1-2 раза в неделю)
- ☐ Не соблюдаю рекомендованную диету
- ☐ Никогда не получал(а) рекомендаций по диете

Вопрос №8: Укажите причины, по которым Вы / Ваш ребенок не соблюдает диету с ограничением продуктов, содержащих большое количество насыщенных жиров, холестерина, легкоусвояемых углеводов?

- ☐ Не считаю нужным соблюдать диету
- ☐ Родственники не считают нужным соблюдать диету
- ☐ Ребенок нарушает самостоятельно
- ☐ Другое

Вопрос №9: Принимаете ли Вы / Ваш ребенок гиполипидемические препараты (статины/себелипаза альфа/фибраты/эзетимиб/никотиновая кислота и др.)? Если да, то какие?

- ☐ Да, _____
- ☐ Нет

Вопрос №10 (для родителей): Принимаете ли Вы или ваши родственники с гиперхолестеринемией гиполипидемические препараты? Если да, то какие?

- ☐ Да, _____
- ☐ Нет

Укажите степень родства ребенку _____

Укажите физическую активность Вашу / вашего ребенка в течение недели?

- ☐ Преимущественно малоподвижный образ жизни _____ да _____ нет
- ☐ Пешие прогулки _____ раз в день _____ раз в неделю длительностью по _____ час
- ☐ Велосипед/самокат/ролики/скейтборд _____ раз в неделю длительностью _____ час
- ☐ Дополнительные занятия в спортивной секции (борьба/спортивные игры/фитнес зал/ танцы и др.) _____ раз в неделю длительностью _____ час

ПРИЛОЖЕНИЕ В.

Расширенный алгоритм ведения детей и подростков с нарушениями липидного обмена

