

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Строкова Татьяна Викторовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук

Сорвачева Татьяна Николаевна

заведующий кафедрой диетологии и нутрициологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук

Бушуева Татьяна Владимировна

ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка Федерального
государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский
центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2023 года в «__» часов на заседании Диссертационного совета
Д 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу:
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИКА РАБОТЫ

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 (Ference 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-Borjabad 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 провести

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 дието- и фармакотерапии в зависимости от выявленных нарушений применялся комплекс клинико-anamnestических, 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 катamnестического 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 источник, из них 60 отечественных и 99 зарубежных. Работа иллюстрирована 35 рисунками, содержит 55 таблиц, 2 клинических наблюдения.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

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 ребенка с нарушениями липидного обмена ($n=105$ с СГХС, $n=43$ с ожирением, $n=13$ с наследственно обусловленной гипертриглицеридемией). В группу сравнения вошли 40 условно здоровых детей. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Для изучения особенностей липидного профиля детей с дислипидемиями и подбора оптимальных дието- и фармакотерапии в зависимости от выявленных нарушений применялся комплекс клинико-anamnestических, антропометрических, лабораторно-инструментальных, молекулярно-генетических методов исследования. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Statistica 10.0, Windows. Проверка нормальности распределения количественных данных выполнялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилко. Учитывая, что большинство количественных признаков имело тип распределения, отличающийся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ)= 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Сравнение количественных признаков трех и более независимых групп проводилось с помощью критерия Краскелла-Уоллиса, двух независимых групп – критерий Манна-Уитни. Для анализа качественных показателей независимых групп

применялся метод хи-квадрат, двусторонний критерий Фишера. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони, где p определялось как $0,05/n$ (n - количество парных сравнений). Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R).

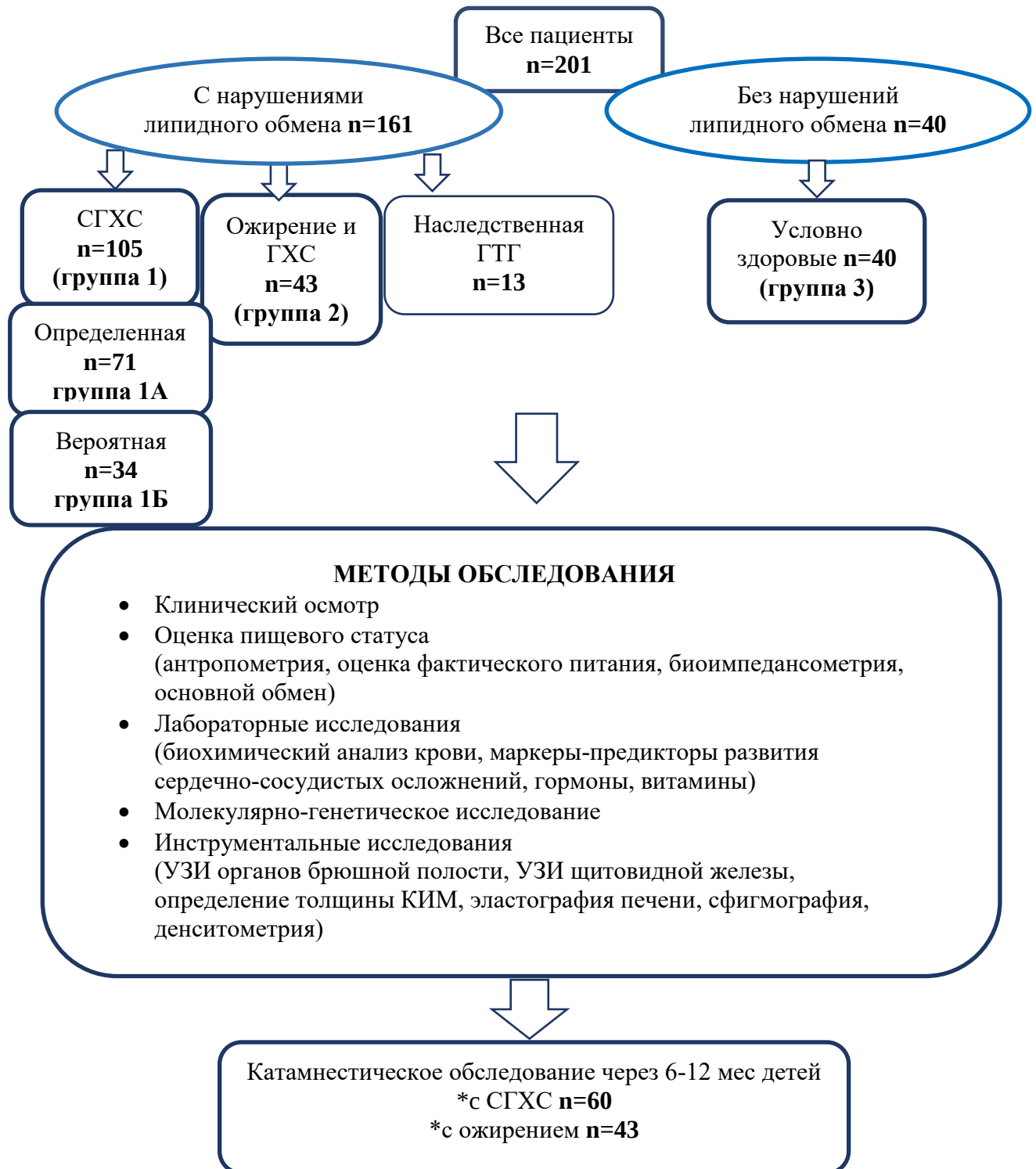


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Результаты исследования и их обсуждение

Основная группа детей с СГХС и группа условно здоровых детей сопоставимы по возрасту и показателям физического развития (ФР): $p > 0,05$ (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты антропометрии детей ($n=188$), Me [LQ25; UQ75]

SDS	Группа					p
	1 ($n=105$)	1А ($n=71$)	1Б ($n=34$)	2 ($n=43$)	3 ($n=40$)	
Рост	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]	$p > 0,05$
ИМТ	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: $p^\dagger$ - статистически значимые различия получены между группами 1 и 2, 2 и 4, группы 1 и 4 статистически значимых различий не имеют

Семейный анамнез, клинические данные детей представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных детей ($n=188$), n (%), $p < 0,05$

Показатели	Группа				
	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)
Отягощенная наследственность по ССЗ	67 (63,8)	48 (67,6)	21 (62,1)	6 (13,9)	0
Родственники 1 линии, на гипOLIпидемической терапии	61 (58,1)	37 (52,1)	21 (61,8)	16 (37,2)	1 (2,5)
Ксантомы, ксантелазмы	1 (0,9)	1 (1,4)	0	0	0

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. Медиана возраста, в котором впервые возникло ССЗ, составила 43,5 [37,0; 54,0] лет и 62,5 [55,0; 69,0] лет в данных группах, соответственно.

Нами проанализированы обстоятельства, при которых у детей с СГХС, был впервые исследован липидный профиль (Рисунок 2).

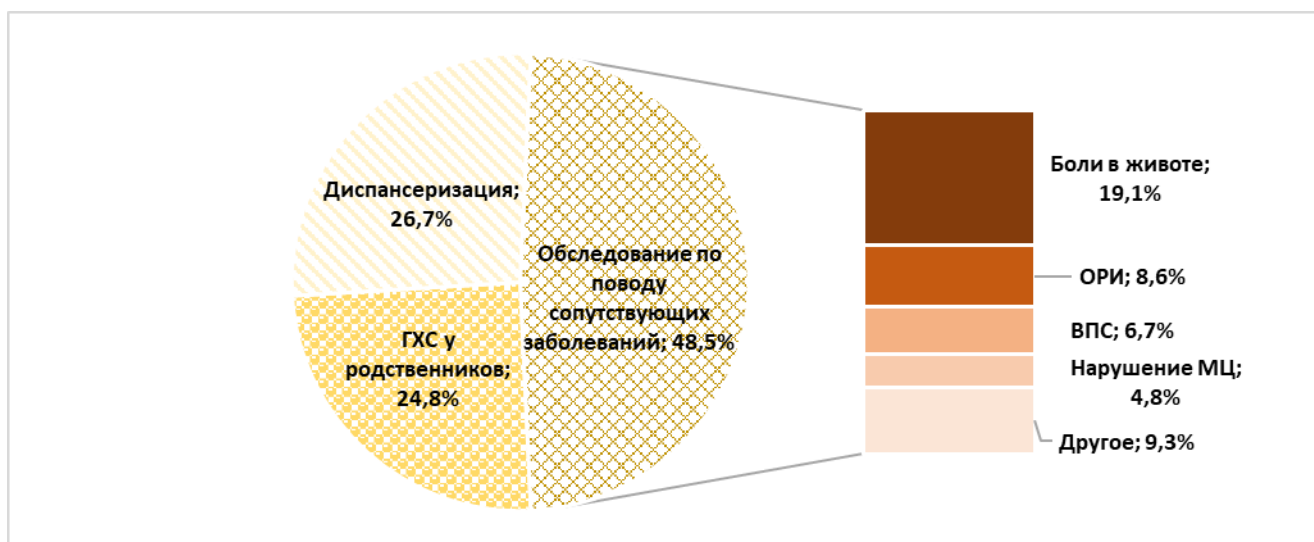


Рисунок 2 – Поводы для изучения уровня ХС у детей с СГХС (n=105), %

У 79 (75,2%) детей с СГХС повышение уровня ХС в сыворотке крови выявлено случайно: у 28 (26,7%) – при углубленном диспансерном обследовании или желании родителей, у 51 (48,5%) ребенка – при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний, из которых первое место занимали боли в животе и нарушение характера стула (19,1%, n=20). Только у 26 (24,8%) детей с СГХС поводом для первичного исследования липидного профиля явилась отягощенность семейного анамнеза по ГХС, при этом ГХС отмечалась у родителей 18 детей, а 8 детей обследованы в связи с ГХС у сибса. Диагноз СГХС подтвержден у 71 ребенка методом молекулярно-генетического анализа (Рисунок 3).

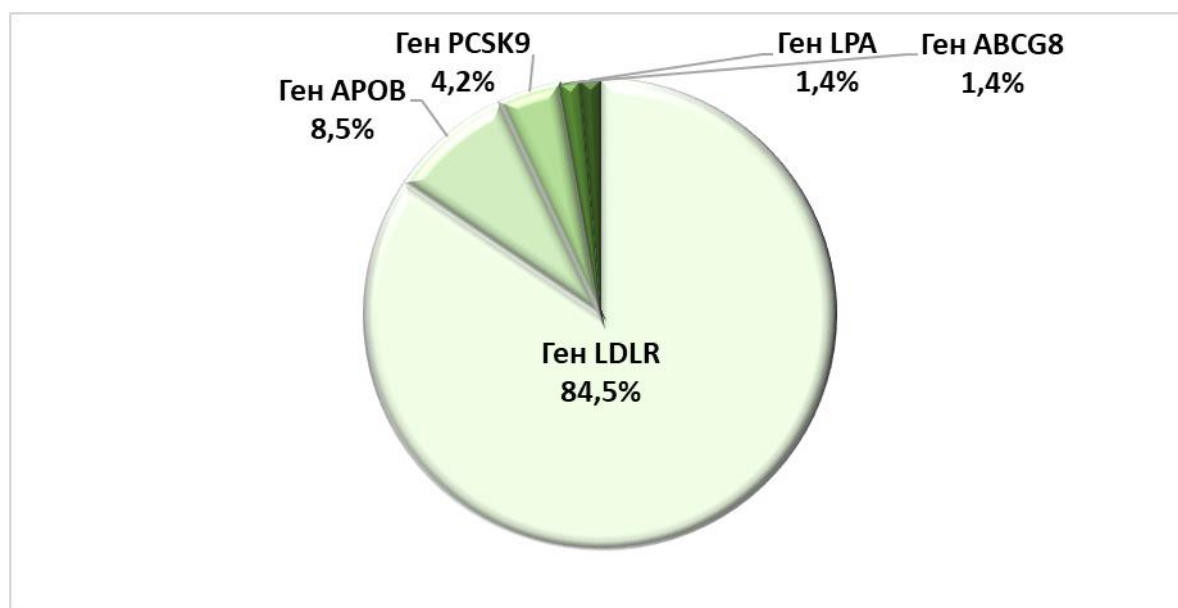


Рисунок 3 – Распределение мутаций в генах, ответственных за развитие СГХС у пациентов с определенной СГХС (n=71), %

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 27 (25,7%) детей с СГХС не обнаружено патогенных мутаций при исследовании 60 генов, ответственных за развитие наследственной ГХС. Исходно ГХС выявлена у всех детей с СГХС и ожирением. 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 3).

Таблица 3 – Показатели липидного профиля у обследованных детей (n=188), Ме [LQ25; UQ75]

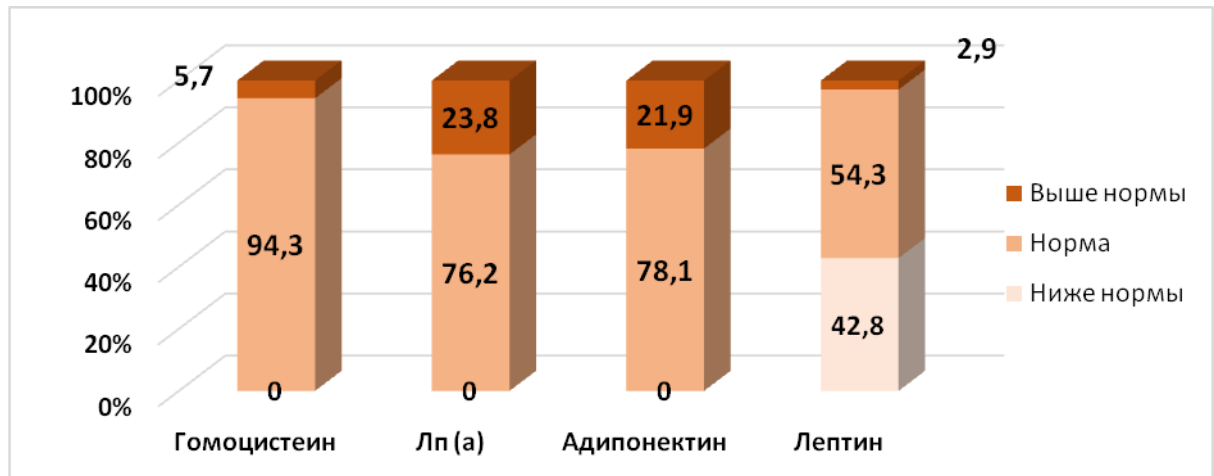
Показатели	Норма	Группа			p
		1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
ХС, моль/л	3,2-5,2	7,05 [6,26; 7,96]	5,78 [5,48; 5,92]	4,13 [3,54; 4,68]	p*
ЛПНП, ммоль/л	1,5-3,8	5,44 [4,51; 6,52]	3,8 [3,57; 4,18]	2,19 [1,76; 2,81]	p*
ЛПВП, ммоль/л	0,9-2	1,40 [1,10; 1,60]	1,02 [0,87; 1,25]	1,30 [1,10; 1,46]	p†
ТГ, ммоль/л	0,1-1,7	0,68 [0,57; 0,79]	1,23 [0,96; 1,37]	0,67 [0,57; 0,90]	p†
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;

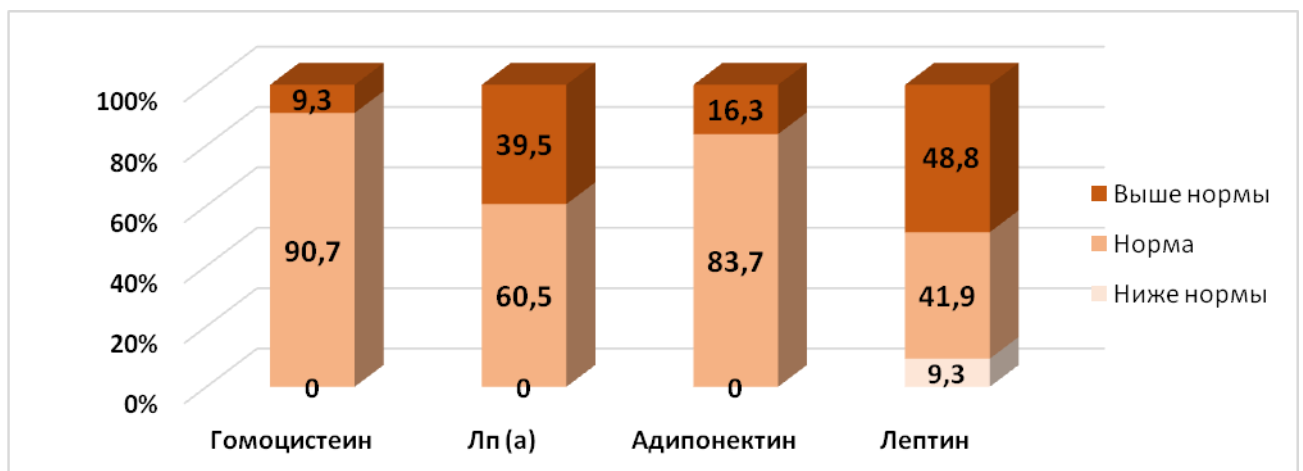
p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют.

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. Наиболее высокие уровни ХС определялись у детей с мутацией в гене *LDLR* и в гене *PCSK9* и составили 7,93 [6,76; 8,77] ммоль/л и 7,21 [7,10; 7,39] ммоль/л, соответственно.

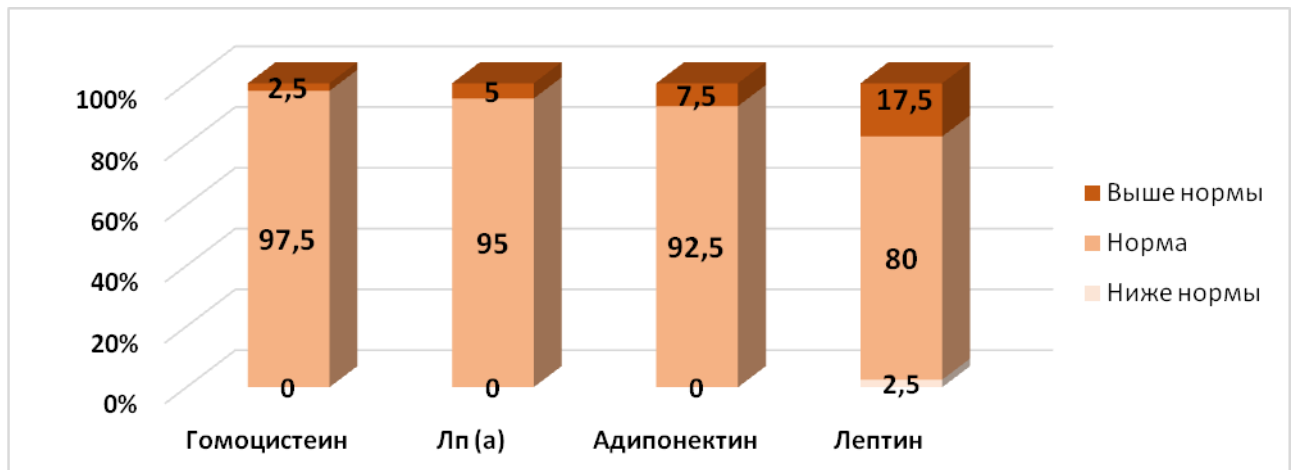
Анализ уровня маркеров-предикторов развития ССЗ в сыворотке крови у обследованных детей представлен на Рисунке 4.



Дети с СГХС (группа 1)



Дети с ожирением (группа 2)



Условно здоровые дети (группа 3)

Рисунок 4 – Концентрация маркеров-предикторов развития ССЗ в сыворотке крови с детей с СГХС, ожирением, условно здоровых детей

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%).

Нами проведен анализ основных маркеров-предикторов развития ССЗ (Таблица 4).

Таблица 4 – Маркеры развития ССЗ у обследованных детей (n=188), Ме [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* - 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 статистически значимых различий не имеют.

С целью изучения показателей жесткости сосудистой стенки артерий всем детям проведена сфигмография. Однако анализ медиан основных показателей сфигмографии у обследованных детей, не выявил клинически значимой разницы в показателях между исследуемыми группами. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), отражающий жесткость сосудистой стенки справа и слева, у всех обследованных пациентов был в пределах референсных значений. Медиана лодыжечно-плечевого индекса (ABI), показывающий степень стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей в результате атеросклероза, находилась в интервале $0,91 > \text{ABI} < 0,99$ (пограничные/сомнительные значения) во всех группах. Медиана UT – показателя, отражающего риск стеноза в результате атеросклероза, 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 1,8% детей с СГХС (n=2), в то время как в группе детей с ожирением и условно здоровых детей показатель UT в норме.

Начальным признаком атеросклероза артерий является утолщение ее внутренней стенки. Нами был проведен анализ толщины КИМ ОСА по возрастам во всех группах (Таблица 5).

Таблица 5 – 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]
р	р*				р**			р>0,05		

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

р** - статистически значимые различия выявлены между возрастной группой (3-6л 11м) и каждой из групп (7-11л 11м, 12-17л 11м). Группы 7-11л 11м, 12-17л 11м 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. Статистически значимой корреляционной зависимости между показателями липидного профиля, а также концентрацией маркеров-предикторов ССЗ и толщиной КИМ ОСА в группе детей с СГХС и с ожирением не выявлено.

Для оценки пищевого статуса, в первую очередь, всем детям проводилась антропометрия с последующей оценкой физического развития (Рисунки 5, 6).



Рисунок 5 – Показатели физического развития на основании Z-score рост/возраст (n=188), %

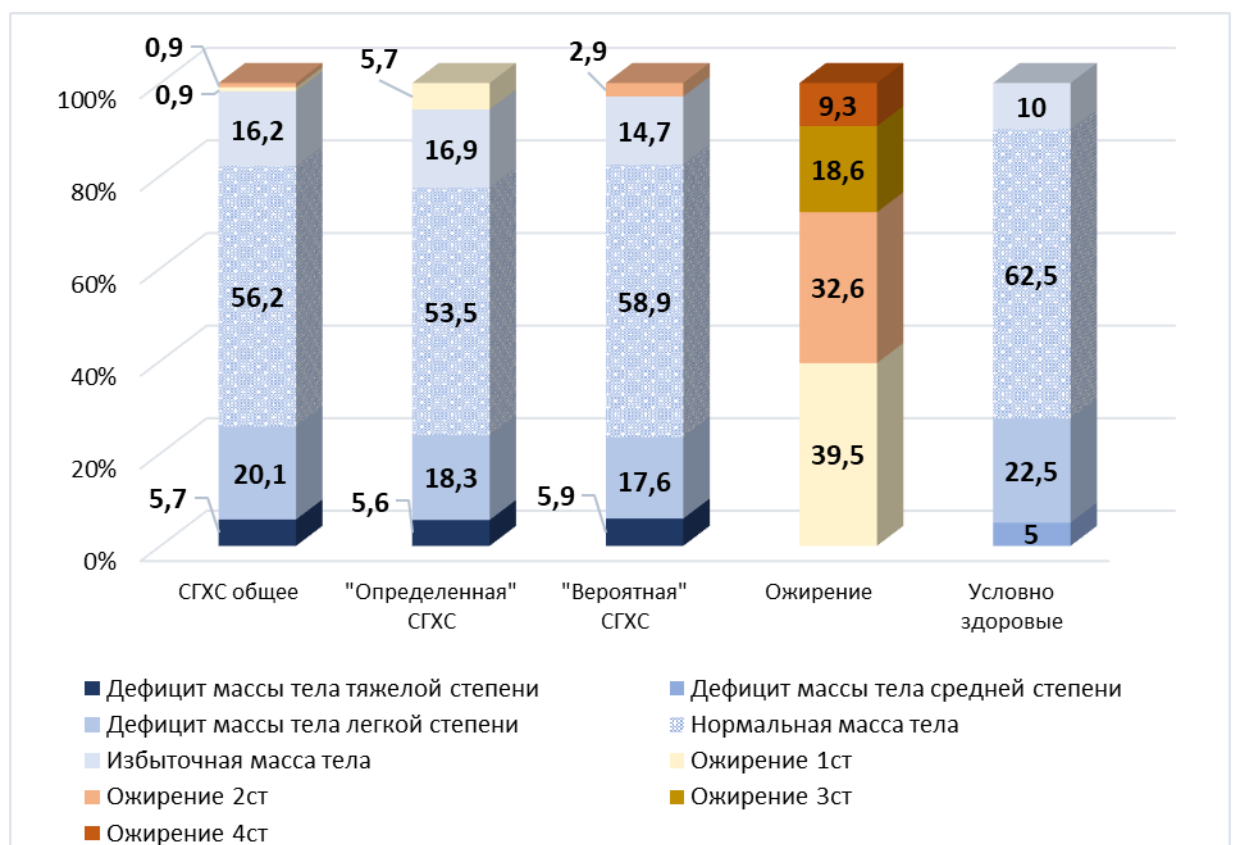


Рисунок 6– Показатели гармоничности физического развития на основании Z-score ИМТ у детей старше 5 лет (n=186), Z-score массы тела/рост у детей младше 5 лет (n=15), %

Дети исследуемых групп были сопоставимы ($p > 0,05$). ФР было средним более чем у половины детей с СГХС (n=71, 67,9%) и условно здоровых детей (n=23, 56,8%). 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 высококорослость наблюдается в более чем в 2 раза реже. В целом задержка роста не характерна для детей с СГХС и ожирением. Больше половины детей с СГХС и условно здоровых детей имели гармоничное физическое развитие. 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 (20,1% против 5,7%). А 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.

Всем пациентам проведен анализ фактического рациона питания. Среди детей с СГХС и условно здоровых детей медиана потребления белка в целом соответствует возрастным потребностям и прямо пропорционально увеличивается с возрастом. 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. Результаты потребления жиров и ХС представлены в Таблицах 6, 7.

Таблица 6 – Медиана суточного потребления жиров у обследованных детей (по возрастам) (n=188), Me [LQ25; UQ75]

Жиры	Возраст, л	Норма	Группа			p
			1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
Фактически	0-2г 11м	34,0 [31,0; 46,0]	47,7 [33,0; 62,4]	-	-	-
	3-6л 11м	60,0 [60,0; 60,0]	42,8 [37,0; 60,0]	-	51,6 [29,5; 64,6]	p>0,05
	7-11л 11м	70,0 [70,0; 70,0]	57,9 [48,9; 70,4]	79,7 [61,0; 92,9]	58,6 [45,7; 77,0]	p†
	13-17л 11м	83,0 [77,0; 83,0]	38,2 [32,8; 45,9]	93,0 [75,0; 104]	50,2 [43,2; 67,9]	p>0,05
% 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,]	-

Таблица 7 – Медиана суточного потребления холестерина у обследованных детей (по возрастам) (n=188), Me [LQ25; UQ75]

ХС	Возраст, л	Норма	Группа			p
			1 (n=105)	2 (n=43)	3 (n=40)	
Фактически	0-2г 11м	34,0 [31,0; 46,0]	316 [146; 379]	-	-	-
	3-6л 11м	60,0 [60,0; 60,0]	162,0 [150,8; 268,0]	-	102,5 [83,0; 162,0]	p*
	7-11л 11м	70,0 [70,0; 70,0]	235,0 [135,0; 280,0]	416,0 [245,0; 512,0]	183,0 [126,0; 257,0]	p*
	13-17л 11м	83,0 [77,0; 83,0]	157,8 [85,7; 277,0]	326,0 [276,0; 504,0]	204,5 [103,0; 322,0]	p*
% 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);
p† - статически значимые различия получены между группами (1 и 2, 2 и 3), группы 1 и 3 статистически значимых различий не имеют.

Дети с СГХС в возрасте 12-17 лет потребляют низкое количество жиров (более чем в 2 раза ниже рекомендованных возрастных норм). Возможно, это объясняется тем, что в подростковом возрасте пациенты с СГХС начинают сознательно ограничивать продукты, содержащие большое количество жиров. Однако суточное 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. 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. 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.

Всем пациентам в зависимости от выявленных изменений на основании результатов проведенного комплексного обследования назначалась специализированная диета и фармакотерапия. Первой линией лечения ГХС являлось назначение диетотерапии с преимущественным ограничением насыщенных жиров. Также 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. 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 детям старше 8 лет решался вопрос о необходимости назначения гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут.

Катамнестическое обследования проведено 60 детям с СГХС (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели липидного профиля у детей с СГХС (n=60), Me [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: р* - статически значимые различия получены между ХС, ЛПНП в точках «Исходно» и «В клинике»

Все дети были поделены на 3 группы в зависимости от комплаентности к назначенному лечению. 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 – 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 23,1% пациентов с СГХС показатели ЛПНП были выше целевых значений (n=3) в связи с нерегулярным приемом препарата и не соблюдению режима питания. При

соблюдении рекомендаций по ограничению насыщенных жиров в рационе значения ХС и ЛПНП имели тенденцию к снижению.

Дети с ожирением в течение госпитализации находились на нормокалорийной диете 8Д. Липидный профиль исследовался при поступлении и через 8 дней соблюдения строгой диеты и занятиями ЛФК по индивидуальному графику (Таблица 9).

Таблица 9 – 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 ожирением и ГХС при контроле основные показатели липидограммы – ХС и ЛПНП достигли референсных значений, что говорит об эффективности проводимых мероприятий по коррекции образа жизни.

Заключение

На основании проведенного исследования выявлено, что 24,8% детей с СГХС обследованы в связи с отягощенным семейным анамнезом. При проведении молекулярно-генетического исследования у детей с СГХС в 84,5% случаях выявлены патогенные мутации в гетерозиготной форме в гене *LDLR*. Медиана ХС у детей с СГХС выше по сравнению с детьми с ожирением и алиментарной ГХС ($p<0,05$). Статистически значимой разницы между концентрацией основных показателей липидограммы в зависимости от возраста, пола не обнаружено ни в одной из групп. Физическое развитие детей с СГХС преимущественно среднее, гармоничное. Анализ обеспеченности витаминами показал сниженный уровень витамина D у 70 (66,7%) детей с СГХС, у 40 (93,1%) детей с ожирением, повышение витамина E отмечено у 55 (52,4%) детей с СГХС и у 3 (6,9%) детей с ожирением. 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, однако целевые значения ХС и ЛПНП не достигаются. У детей с ожирением приверженность к диетотерапии достоверно снижает уровень ХС и ЛПНП до референсных значений. 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 7.

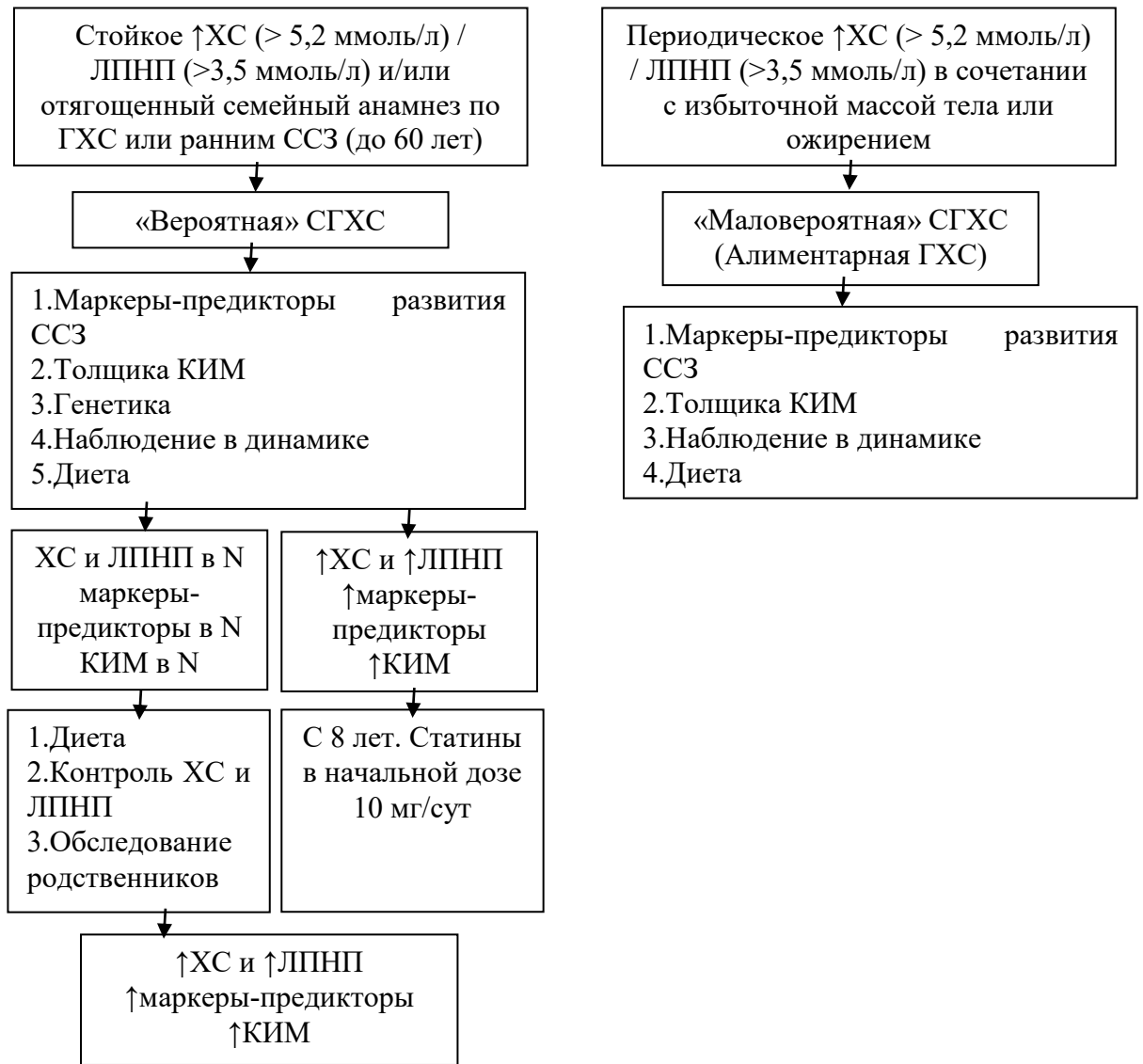


Рисунок 7 – Алгоритм ведения пациентов с ГХС

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 выявлялось в 37,2% и 18,6% случаев, соответственно. У детей с наследственной гипертриглицеридемией повышение ТГ сочетается 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 определяются 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 определяется у равного количества детей с СГХС и ожирением (38,7% и 39,3%, соответственно) и нарастает 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 отличается от условно-здоровых детей. Для детей с алиментарной гиперхолестеринемией 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 приводит 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) необходимы исследование у ребенка исследование липопротеина (а) и оценка 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.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Полунина Д.А.** Синдром Коудена / Полунина Д.А., Багаева М.Э., Тин И.Ф., Павловская Е.В., Строкова Т.В. // Вопросы детской диетологии 2020. – 18(6). – 76-84. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-6-76-84
2. **Полунина Д.А.** Оценка пищевого статуса у детей с семейной гиперхолестеринемией / Полунина Д.А., Багаева М.Э., Павловская Е.В., Строкова Т.В. // Медицинский алфавит. – 2021. – №21. – с. 62-67
3. **Полунина Д.А.** Болезнь накопления нейтральных липидов / Полунина Д.А., Багаева М.Э., Тин И.Ф., Павловская Е.В., Строкова Т.В., Семенова Н.А. // Вопросы детской диетологии. – 2021. – 19(5). – 55-65
4. **Полунина Д.А.** Маркеры-предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у детей с семейной гиперхолестеринемией / Полунина Д.А., Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А., Васильев П.А., Семенова Н.А. // Вопросы детской диетологии 2022. – 12(3). – с.28-37. DOI: 10.20953/2224-5448- 2022-3-28-37
5. **Полунина Д.А.** Клинико-биохимические особенности детей с аутосомно-доминантной гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемией с мутациями в гене LDLR / Полунина Д.А., Строкова Т.В., Багаева М.Э., Павловская Е.В., Семенова Н.А. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 4. – с. 258.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС – атеросклероз;	СГХС – семейная гиперхолестеринемия;
ГТГ – гипертриглицеридемия;	[геСГХС – гетерозиготная форма, гоСГХС – гомозиготная форма];
ГХС – гиперхолестеринемия;	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ИМТ – индекс массы тела;	ТГ – триглицериды;
КА – коэффициент атерогенности	УЗИ – ультразвуковое исследование;
КИМ – комплекс интимы медиа;	ФР – физическое развитие;
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;	ХС – холестерин;
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;	Me (mediana) – медиана значений;
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности;	UQ – верхний (75-й) квартиль.
ОСА – общие сонные артерии;	