

Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей

И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Modern strategy of diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia

I.V. Leontyeva

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

Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия – наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, характеризующееся высоким уровнем в крови холестерина липопротеинов низкой плотности, что приводит к началу атеросклеротического поражения сосудов уже в детском возрасте и развитию инфаркта миокарда на втором–третьем десятилетии жизни. Семейная гиперхолестеринемия остается малоизвестным заболеванием в клинической практике педиатра. Это ведет к запоздалой диагностике и позднему началу терапии. Заболевание длительно протекает бессимптомно, в связи с чем его выявление составляет менее 1% случаев. Освещены генетические аспекты заболевания. Изложены критерии диагностики семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей, представлены различные варианты скрининга. Рассмотрены возможности ранней диагностики сосудистого поражения атеросклеротического генеза. Освещена стратегия ведения пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, обсуждаются возможности немедикаментозной и медикаментозной терапии. Изложены показания к назначению, эффективность и безопасность применения статинов как основного класса препаратов для лечения заболевания.

Ключевые слова: дети, подростки, семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, скрининг, гиполипидемическая терапия, статины, критерии диагностики, генетические аспекты, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 27–40. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40

Familial heterozygous hypercholesterolemia is an autosomal dominant disease characterized by high levels of low-density lipoprotein cholesterol, leading to an atherosclerotic vascular damage in children and myocardial infarction in 20 -30 years-old individuals. Familial hypercholesterolemia remains a little-known disease in the pediatric clinical practice, and it is characterized by late diagnosis and start of therapy. The disease is characterized by asymptomatic course for a long time, and therefore it is diagnosed in less than 1% of cases. The authors present genetic aspects of the disease. They describe the diagnostic criteria of familial heterozygous hypercholesterolemia in children and various screening options. They consider the possibilities of early diagnosis of vascular lesions of atherosclerotic origin. The authors describe the strategy of managing patients with familial heterozygous hypercholesterolemia and various options of non-drug and drug therapy. They provide indications, effectiveness and safety of statins as the main class of drugs for the treatment of the disease.

Key words: children, adolescents, familial heterozygous hypercholesterolemia, cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, screening, lipid-lowering therapy, statins, diagnostic criteria, genetic aspects, differential diagnosis.

For citation: Leontyeva I.V. A modern strategy for the diagnosis and treatment of children with familial heterozygous hypercholesterolemia. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65:(4): 27–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40

Семейная гиперхолестеринемия – наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, характеризующиеся резким повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме, что клинически проявляется ранним развитием атеросклеротического поражения магистральных сосудов и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [1–4]. Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия

относится к одной из наиболее распространенных моногенных болезней человека, частота гетерозиготной формы колеблется от 1:200 до 1:500. Вместе с тем число диагностированных случаев крайне мало в большинстве стран мира (США, Франция, Италия, Канада, Япония, Россия, Бразилия) – менее 1% [1, 2]. Заболевание долгое время протекает бессимптомно, до проявления развернутых клинических проявлений атеросклеротического сосудистого поражения, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, перемежающаяся хромота, гангрена, артериальная гипертензия, развитие которых возможно уже на третьем десятилетии жизни, но чаще после 30-летнего возраста. В отсутствие гиполипидемической терапии риск развития

© Леонтьева И.В., 2020

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859
125412 Москва, ул. Талдомская, 2

ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в 20 раз выше, чем в общей популяции [1–4].

Нарушения липидного обмена. Основным нарушением липидного обмена при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии является увеличение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. При этом уровень общего холестерина крови колеблется в диапазоне 7–12,5 ммоль/л (280–500 мг/дл), при гомозиготной форме – 15–30,0 ммоль/л (600–1200 мг/дл), нормальный уровень холестерина составляет 3–4,5 ммоль/л (120–180 мг/дл) [3–8]. Общий холестерин находится в плазме крови в связанном с белками состоянии в виде липопротеинов.

Выделяют следующие классы липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности. В состав липопротеинов входят специфические белки, влияющие на их свойства, называемые апопротеинами. Основными апопротеинами являются: А, В, С, D, Е и F [5, 7–9]. Липопротеины очень низкой плотности содержат большое количество триглицеридов, холестерина и 10% белка (апопротеины В, С-II, Е), они транспортируют эндогенные липиды, образуемые в печени, затем подвергаются гидролизу под действием фермента липопротеинлипазы. Часть липопротеинов очень низкой плотности превращается в липопротеины низкой плотности. Липопротеины низкой плотности содержат 25% белка (апопротеин В) и 75% липидов – основным компонентом (до 50%) служит холестерин [5, 8, 9]. Липопротеины низкой плотности служат главной транспортной формой холестерина, избыток которого откладывается в сосудистой стенке, инициируя атеросклеротический процесс. Липопротеины высокой плотности богаты белком – апопротеином А1 (до 50%) и фосфолипидами (30%), содержат около 20% холестерина, они удаляют холестерин с поверхности клетки [5, 7–9].

Для оценки атерогенного риска недостаточно выявить гиперхолестеринемия, необходимо опреде-

лить распределение холестерина по фракциям липопротеинов. Для семейной гиперхолестеринемии характерно резкое повышение уровня общего холестерина за счет холестерина липопротеинов низкой плотности. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности при гетерозиготной гиперхолестеринемии колеблется от 3,6 ммоль/л (140 мг/дл) до 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) и более [2–4, 8, 9], достигая при гомозиготной форме 13 ммоль/л (500 мг/дл) и более [10]. В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь между уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и возникновением ишемической болезни сердца [4–6, 11, 12]. Увеличение уровня общего холестерина за счет повышения его содержания в составе липопротеинов высокой плотности не приводит к ускоренному развитию атеросклероза [3, 6–9]. Нормальные, пограничные и высокие концентрации холестерина, триглицеридов и апопротеинов у детей представлены в табл. 1 [13].

Генетические аспекты. Генетической основой семейной гиперхолестеринемии являются мутации генов, кодирующих рецепторы липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), апопротеин В (*APOB*), пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*) [1–3]. Семейная гиперхолестеринемия наследуется по аутосомно-доминантному типу, риск возникновения заболевания у потомков пациента составляет 50%. Выделяют гетерозиготную и значительно более редкую, гомозиготную форму болезни. У 90% больных семейной гиперхолестеринемией выявляются мутации в гене *LDLR*. Ген картирован на хромосоме 19, в настоящее время известно более 1700 мутаций этого гена. Мутации приводят к резкому уменьшению активности рецепторов липопротеинов низкой плотности, вызывают снижение утилизации и увеличение продукции липопротеинов низкой плотности. При гомозиготной форме болезни выделяют «рецептор-негативную» форму, при которой активность рецепторов менее 2% от нормы, «рецептор-дефективную» форму, при которой активность рецепторов более 2% [10, 12].

Таблица 1. Пограничные и высокие концентрации липидов, липопротеинов, аполипротеинов у детей и подростков [13]

Table 1. Borderline and high values of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and children and adolescents [13]

Показатель	Низкие, мг/дл	Норма, мг/дл / ммоль/л	Пограничные, мг/дл	Высокие, мг/дл / ммоль/л
Общий ХС	–	<170/	170–199	≥200 /5,2
ХС ЛПНП	–	<110	110–129	≥130/3,4
ХС не-ЛПВП	–	<120	120–144	≥145/3,77
Апо В	–	<90	90–109	≥110/2,6
ХС ЛПВП	<40/1,03	45	40–45	≥130/3,4
Апо А1	<115	120	115–120	

Примечание. ХС – холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС не-ЛПВП – холестерин нелипидопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Апо В – апопротеин В, Апо А1 – апопротеин А1.

От 5 до 10% случаев семейной гиперхолестеринемии обусловлены мутациями в гене *APOB*, следствием чего является нарушение связывания липопротеинов низкой плотности с рецепторами и повышение их концентрации в крови; ген локализован на хромосоме 2 [14]. Около 1% случаев семейной гиперхолестеринемии обусловлены мутациями в гене *PCSK9*. Этот ген был выявлен в 2003 г., он определяет активность про-протеинконвертазы, которая участвует в деградации рецептора липопротеинов низкой плотности. Мутации гена *PCSK9* приводят к замедлению рециклинга рецепторов липопротеинов низкой плотности, что способствует повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [15, 16]. Крайне редкая аутосомно-рецессивная форма гиперхолестеринемии может возникать вследствие мутаций в гене белка 1-адаптора-рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLRAP1*), локализованного на хромосоме 1. Мутации в этом гене нарушают взаимодействие между липопротеинами низкой плотности и соответствующими рецепторами [2, 3, 17].

Выявление мутации в генах, вызывающих семейную гиперхолестеринемия, относят к «золотому стандарту» диагностики заболевания [17]. Однако в связи с высокой стоимостью исследования оно недостаточно широко внедрено в общей клинической практике, особенно в России [6]. Наиболее часто генетическое тестирование проводится у взрослых, страдающих ишемической болезнью сердца или перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте (до 50 лет) на фоне повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. При выявлении у них мутации (так называемые индексные пациенты) осуществляется каскадный скрининг – обследование родственников первой степени родства [3, 6, 18]. В связи с аутосомно-доминантным типом наследования 50% из них, включая детей, будут иметь аналогичные мутации и соответственно семейную гиперхолестеринемия [3]. Если родитель ребенка умер от раннего инфаркта миокарда, то даже при умеренной гиперхолестеринемии необходимо проводить генетическое тестирование для диагностики семейной гиперхолестеринемии и определять уровень липопротеинов как дополнительного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4, 6].

Примерно у 20% пациентов с семейной гиперхолестеринемией мутации не обнаруживаются. Одной из причин этой ситуации может быть недостаточная чувствительность и специфичность генетических технологий. Кроме того, ряд детей с фенотипическими проявлениями семейной гиперхолестеринемии не имеют генетических мутаций известной значимости [3]. Следует помнить, что отрицательный результат генетического тестирования при наличии фенотипических проявлений и отягощенной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического

генеза наследственности не исключает наследственный характер заболевания.

Клинические проявления у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией отсутствуют. Эта форма, как правило, выявляется случайно при биохимическом исследовании крови ребенка, на фоне других соматических или инфекционных заболеваний, когда обнаруживается повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Изменение этих показателей у детей также может быть установлено в ходе обследования в рамках каскадного скрининга [3, 4, 6].

При гомозиготной форме симптомы (плоские, туберозные, сухожильные ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы) возникают уже на первой декаде жизни [10, 18]. Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы проявляются до 10-летнего возраста. Атеросклеротическим процессом поражаются сосуды эластического типа, резко ускоряется процесс формирования атеросклеротических бляшек, что приводит к сужению сосудистого русла коронарных, сонных, мозговых, ренальных артерий; при этом риск раннего развития ишемической болезни сердца увеличивается примерно в 20 раз по сравнению с таковым в общей популяции [3, 11, 12]. Морфологические исследования коронарных артерий умерших детей, страдавших гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, выявляют изменения, соответствующие конечным стадиям атеросклеротического процесса [10, 18, 19].

Инфаркт миокарда может встречаться уже в первом десятилетии жизни у рецептор-негативных детей и во втором десятилетии жизни у рецептор-дефективных пациентов. Высока частота внезапной сердечной смерти на фоне острого инфаркта миокарда [10]. Атеросклеротическим процессом поражаются корень аорты и аортальный клапан [10, 15, 18]. Часто возникают дегенеративные изменения створок аортального клапана за счет отложения липидов. Типичен систолический шум изгнания над аортальным клапаном за счет над- и/или клапанного аортального стеноза [20]. Отложение холестерина на створках аортального клапана также может приводить к аортальной недостаточности [10, 20]. Стенокардия напряжения возникает вследствие как аортального стеноза, так и коронарного атеросклероза. В случае атеросклеротического стеноза ренальных сосудов присоединяется артериальная гипертензия. Рецептор-негативные пациенты, как правило, не доживают до 20-летнего возраста, если не проводится комбинированная гиполипидемическая терапия; рецептор-дефектные пациенты живут до 30 лет [10, 18, 19].

При гетерозиготной гиперхолестеринемии атеросклеротический процесс начинает клинически проявляться после 17–20 лет жизни. Так, у юношей с гетерозиготной гиперхолестеринемией первые случаи ишемической болезни сердца описаны, начиная

с 17-летнего возраста, а у девушек несколько позже, начиная с 25 лет. По данным исследований молодых пациентов от 20 до 29 лет с гетерозиготной гиперхолестеринемией, в период, когда не еще проводилось лечение статинами, риск развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний увеличивался у женщин в 125 раз, а у мужчин в 48 раз по сравнению с лицами с нормальным уровнем холестерина [21, 22].

Основным методом ранней диагностики доклинического атеросклероза у детей с семейной гиперхолестеринемией считается определение толщины комплекса интима—медиа сонных артерий. Установлено, что у детей с семейной гиперхолестеринемией увеличение толщины комплекса интима—медиа начинается уже в возрасте 7 лет [23]. Вместе с тем на фоне лечения статинами степень прогрессирования атеросклеротического процесса замедляется и через 10 лет терапии тенденция к увеличению толщины комплекса у пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией по сравнению с группой с нормальным уровнем холестерина не достигает статистической значимости [24]. У взрослых пациентов с гетерозиготной формой ранняя диагностика субклинических форм коронарного атеросклероза также возможна по данным компьютерной коронарной ангиографии или магнитно-резонансной томографии [8, 17].

Диагностика. Диагностика гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии проводится на основании голландских (Dutch Lipid Clinic Network), британских (Simon-Broome Registry) или американских (программа диагностики и профилактики ранней смерти — MedPed-US Make Early Diagnosis Prevent Early Death) критериев [1–6, 25]. У взрослых для диагностики гетерозиготной формы наиболее часто используются голландские критерии, преимущество которых состоит в разносторонней комплексной оценке данных анамнеза, фенотипических проявлений и генетического тестирования. Производится балльная оценка особенностей семейной истории, анамнеза заболевания, результатов физикального обследования, уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови и генетического анализа ДНК. В зависимости от полученной суммы баллов диагноз семейной гиперхолестеринемии ранжируется как определенный, вероятный или возможный. Однако эти критерии до настоящего времени не рекомендуются для применения у детей [2, 3, 6]. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике семейной гиперхолестеринемии у детей следует использовать британские критерии (Broome familial hypercholesterolemia Registry). При этом оценивается отягощенность родословной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям родителей и родственников второй степени родства (ишемическая болезнь сердца, инфаркты миокарда у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет) и повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Следует под-

черкнуть, что диагностический уровень холестерина липопротеинов низкой плотности варьирует в зависимости от наличия ранних сердечно-сосудистых заболеваний у родителей и родственников второй степени родства и возраста ребенка [2–5].

У детей младше 10 лет основным критерием постановки диагноза семейной гиперхолестеринемии служит уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более 4 ммоль/л (160 мг/дл). В случае, если диагностика гиперхолестеринемии проводится в рамках каскадного скрининга (когда у одного из родителей, чаще у отца, выявлены генетически верифицированная гиперхолестеринемия и инфаркт миокарда в молодом возрасте), то диагноз может быть установлен при уровне холестерина липопротеинов низкой плотности более 3,5 ммоль/л (130 мг/дл).

Если у ребенка отсутствует отягощенная по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность, диагноз семейной гиперхолестеринемии должен быть предположен при более высоких уровнях холестерина липопротеинов низкой плотности — более 4,9 ммоль/л (190 мг/дл). При этом необходимо подтвердить повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в двух анализах с интервалом 3 мес [2–4]. Следует исключить вторичные формы гиперхолестеринемии, обусловленные нарушением функции щитовидной железы (гипотиреоз), нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, болезнями печени, протекающими с холестаазом, анорексией, применением лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, ингибиторы протеаз) [2–4].

Детский возраст — оптимальный период для дифференцирования между семейной и несемейной гиперхолестеринемией, обусловленной средовыми факторами (в первую очередь диетой) и гормональными влияниями. Если у ребенка повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности сохраняется на фоне диеты, ограничивающей повышенное потребление холестерина, семейный характер заболевания весьма вероятен [3, 4].

Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более 13 ммоль/л (500 мг/дл) указывает на наличие гомозиготной гиперхолестеринемии, хотя возможны и более низкие значения в связи с генетической гетерогенностью [5, 10, 26,]. Кроме того, следует учитывать существование переходной зоны между гетеро- и гомозиготной гиперхолестеринемией, когда уровень холестерина липопротеинов низкой плотности колеблется от 8 до 13 ммоль/л (300–500 мг/дл) [4, 5, 10, 26].

Типы скрининга на гиперхолестеринемии. Для выявления гиперхолестеринемии в настоящее время используются различные виды скрининга: каскадный, селективный или целевой и универсальный [2–4, 6, 27].

Каскадный скрининг в настоящее время применяется в большинстве стран мира. При каскадном скрининге проводят последовательное измерение

показателей липидного состава крови у ближайших родственников лица с диагностированной семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (индексный пациент). По мере выявления новых пациентов их родственники также обследуются. Каскадный скрининг — наиболее целесообразный способ диагностики семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, так как позволяет выявить пациентов на доклинической стадии. Этот вид скрининга наиболее эффективен и наиболее экономичен [2–4, 6, 27]. Чувствительность и специфичность каскадного скрининга для диагностики гетерозиготной гиперхолестеринемии в Российской популяции составляет 93 и 82% соответственно [6]. В общей практике диагностика семейной гиперхолестеринемии на основании только клинических критериев имеет более низкую чувствительность (46%) и специфичность (88%) [3, 6].

Если у пациентов с семейной гиперхолестеринемией выявлены мутации, вызывающие заболевание, то эффективность каскадного скрининга повышается [2, 3, 6]. При этом у 50% родственников первой степени родства, в том числе детей, диагностируется семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия. Последующее генетическое тестирование родственников первой степени родства имеет 100% чувствительность и специфичность, в то время как при диагностике только на основании клинических данных чувствительность и специфичность колеблются от 70 до 85% [28]. У детей с клиническими проявлениями гиперхолестеринемии, родители которых страдают этим заболеванием, мутации в генах, кодирующих липидный обмен, выявляются с частотой до 95% [29]. Если больны оба родителя, то в 25% случаев может быть диагностирована гомозиготная гиперхолестеринемия [10, 26]. В США, европейских странах и России обследование детей в рамках каскадного скрининга рекомендуется проводить, начиная с двухлетнего возраста [3, 6, 27]. В Великобритании начало каскадного скрининга относится к возрасту 10 лет [4]. При подозрении на гомозиготную гиперхолестеринемия скрининг проводится максимально рано [3, 6, 10, 17].

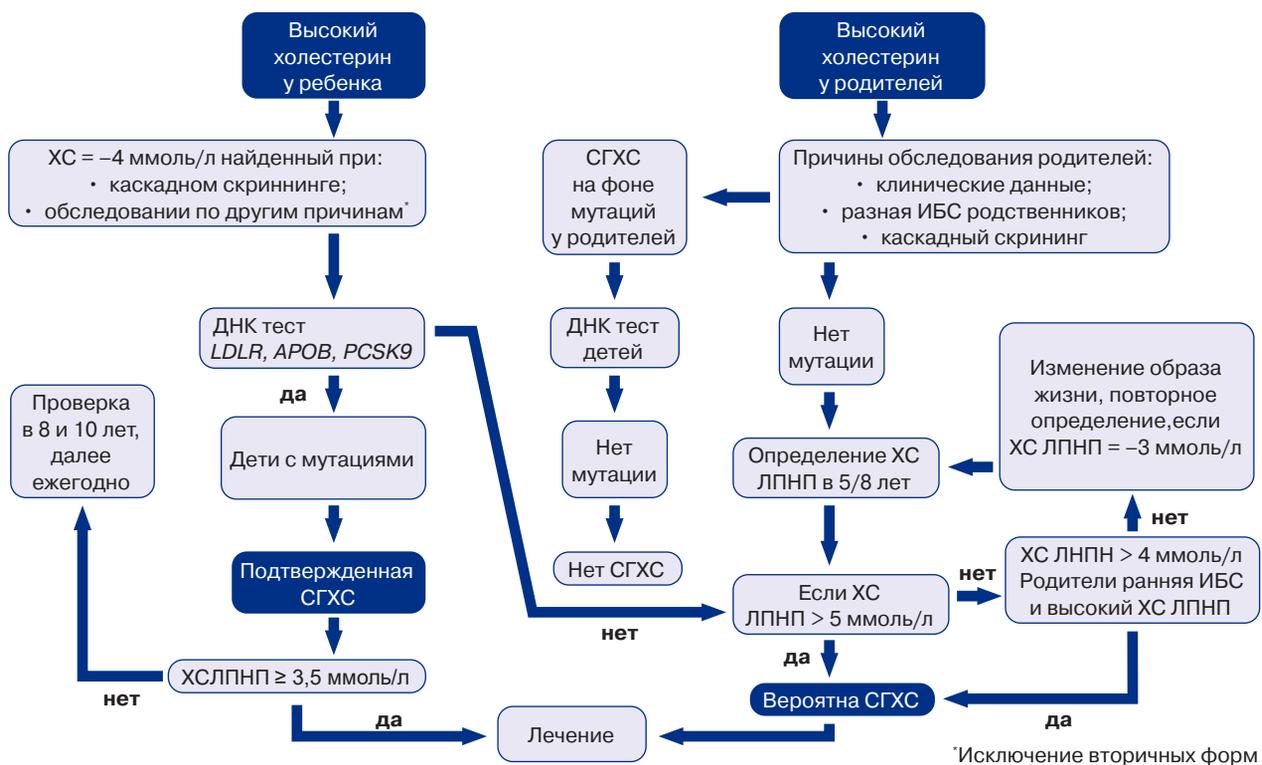
Таргетный (или целевой) скрининг включает обследование детей с отягощенной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического генеза наследственностью (у родителей и/или родственников второй степени родства) [3, 6, 28]. Скрининг начинается у детей с 2-летнего возраста. При выявлении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности более 4,0 ммоль/л (160 мг/дл) необходимо дважды повторить анализ, исключить вторичные причины гиперхолестеринемии [3, 6, 29]. В случае смерти родителей от ишемической болезни сердца даже при умеренной гиперхолестеринемии необходимы генетический тест и определение липопротеина (а) [3, 6, 25].

Универсальный скрининг — обследование всех детей в популяции. В европейских странах он проводится

в Словении у новорожденных и детей в возрасте 5 лет [29]. Немецкое общество педиатрии и подростковой медицины также рекомендует обследование для выявления высокого уровня холестерина всех детей в возрасте 5 лет [4, 30]. В США универсальный скрининг детей проводится в возрасте 9–11 лет отчасти потому, что селективный скрининг, основанный на данных об отягощенной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям наследственности, оказался недостаточно эффективным для выявления детей с высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности [30, 31]. Возраст 9–11 лет считается оптимальным, поскольку гормональные сдвиги пубертатного периода у детей, начиная с 12-летнего возраста, могут снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, тем самым приводя к ложно отрицательным результатам. Универсальный скрининг также можно осуществлять у подростков в возрасте 17–21 года [7, 9]. Скрининг может проводиться в рамках планового визита к врачу. При выявлении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности более 5 ммоль/л (190 мг/дл) анализ повторяют дважды, исключают вторичные случаи. При подтверждении семейной гиперхолестеринемии осуществляется каскадный скрининг ближайших родственников [4]. В настоящее время обсуждается введение универсального скрининга в России [6].

Генетический скрининг не применяется в обычной клинической практике, однако может быть использован при необходимости. Выявление характерной мутации часто увеличивает приверженность пациента к терапии. Каскадный ДНК скрининг показан в случае, если идентифицирована мутация в семье. Дети с подозрением на гетерозиготную гиперхолестеринемия могут быть скринированы с возраста 5 лет [2, 3]. При предполагаемой гомозиготной гиперхолестеринемии (при наличии заболевания у 2 родителей или появлении ксантом у ребенка) генетический скрининг проводится максимально рано [10, 17, 26]. Девочки и мальчики скринируются в одном возрасте [2–4]. Важно, что отрицательный генетический тест не позволяет полностью исключить семейную гиперхолестеринемия, так как у 20% больных мутации не выявляются [2, 3].

Стратегия выявления и ведения детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией (рис. 1). В случае выявления высокого уровня общего холестерина у ребенка при обследовании на фоне интеркуррентного заболевания, каскадного скрининга или по другим причинам необходимо определение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; при концентрации выше 4 ммоль/л следует провести повторное определение уровня липидов и исключить причины, вызывающие вторичные формы гиперхолестеринемии. При устойчивом повышении концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (более 4 ммоль/л) рекомендуется ДНК-тестирование на определение мутаций



*Исключение вторичных форм

Рис. 1. Стратегия выявления и ведения детей с семейной гиперхолестеринемией. Адаптировано из U. Ramaswamia и соавт. [4]. СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; LDLR – ген рецептора липопротеинов низкой плотности; APOB – ген апопротеина В; PCSK9 – ген пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа.

Fig. 1. Strategy for identifying and managing children with familial hypercholesterolemia. Adapted from U. Ramaswami et al. [4].

в основных генах, вызывающих гиперхолестеринемию: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*. Выявление мутации подтверждает диагноз семейной гиперхолестеринемии. Детям с уровнем холестерина более 3,5 ммоль/л назначается медикаментозное лечение. При более низком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности детей берут под диспансерное наблюдение с контролем в возрасте 8, 10 лет, далее ежегодно.

В отсутствие мутаций у детей дальнейшая тактика зависит от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности:

- при более 5 ммоль/л (190 мг/дл) вероятно наличие гиперхолестеринемии, показано медикаментозное лечение;

- при более 4,0 ммоль/л (160 мг/дл) в сочетании с отягощенной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям наследственностью также вероятна семейная гиперхолестеринемия и показано медикаментозное лечение;

- при менее 3,5 ммоль/л диагноз семейной гиперхолестеринемии маловероятен, продолжается динамическое наблюдение.

Второй вариант стратегии основан на выявлении высокого содержания холестерина у родителей ребенка. В такой ситуации следует уточнить причину выявления гиперхолестеринемии (случайное выявление при плановом обследовании без клинических симптомов, сочетание с симптомами ранней ише-

мической болезни сердца, обследование в рамках каскадного скрининга). В дальнейшем осуществляется ДНК-обследование родителей. При подтверждении у них мутации проводится ДНК-тест у детей:

- если у ребенка также выявлена данная мутация, то диагноз семейной гиперхолестеринемии верифицирован, назначается терапия;

- если у ребенка мутация не выявляется, то он берется под наблюдение, контроль липопротеинов проводится в возрасте 5 и 8 лет; диагноз семейной гиперхолестеринемии маловероятен;

- если у родителей мутация не выявляется, то дальнейшая тактика определяется уровнем холестерина липопротеинов у ребенка:

- если уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше 5,0 ммоль/л и исключены вторичные причины гиперхолестеринемии, то диагноз семейной гиперхолестеринемии у ребенка вероятен, показано медикаментозное лечение;

- если уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше 4,0 ммоль/л и имеется отягощенная по ранним сердечно-сосудистыми заболеваниями наследственность (заболевание у родителей), то диагноз семейной гиперхолестеринемии вероятен, показано медикаментозное лечение;

- если уровень холестерина липопротеинов в норме, то диагноз семейной гиперхолестеринемии снимается.

Дифференциальная диагностика. Семейную гиперхолестеринемию необходимо дифференцировать от следующих заболеваний: аутосомно-рецессивной гиперхолестеринемии, сидостеролемии, болезни лизосомального накопления эфиров холестерина.

Аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия развивается вследствие мутации в гене адаптора рецепторов холестерина липопротеинов низкой плотности первого типа (*LDLRAP1*). При этом рецепторы липопротеинов низкой плотности не способны к их адекватному выведению из кровотока, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности превышает 4,0–5,0 ммоль/л, характерно наличие ксантом большого размера. Возможно раннее развитие ишемической болезни сердца на третьем десятилетии жизни. У гетерозиготных родителей пациентов отмечается нормальный уровень в крови холестерина липопротеинов низкой плотности. Мутации в гене *LDLR* отсутствуют [2, 3, 8].

Бета-ситостеролемия возникает на фоне мутаций в генах *ABCG5* и *ABCG8*, кодирующих соответствующие транспортеры ABCG5, ABCG8 (стеролин 1, 2). При этом резко (в 30 раз выше нормы) усиливается всасывание стеролов (ситостерола и холестеранола) в кишечнике, они накапливаются в тканях [32]. Уровень общего холестерина в крови варьирует от 17 ммоль/л до нормы; уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в норме. Возможны кожные и сухожильные ксантомы (на сухожилиях разгибателей рук, коленных суставов), аортальный стеноз. Характерно раннее развитие атеросклероза. Часто встречается гемолиз эритроцитов.

Специфическим признаком служит увеличение содержания бета-ситостеролов в крови от 120 до 270 мг/л.

Аутосомно-рецессивная болезнь лизосомального накопления эфиров холестерина связана с мутациями в гене *LIPA*, отвечающем за синтез лизосомной кислой липазы. Ген картирован на хромосоме 10, наследование по аутосомно-рецессивному типу. Мутации приводят к значительному снижению или отсутствию активности фермента лизосомной кислой липазы. При этом холестерин липопротеинов низкой плотности захватывается с помощью соответствующего рецептора и транспортируется в лизосому. Лизосомы увеличиваются за счет избытка эфиров холестерина и триглицеридов, и клетки заполняются липидами. Вместе с тем сигналы обратной связи указывают на снижение внутриклеточного содержания свободного холестерина и свободных жирных кислот. Для увеличения захвата холестерина повышается экспрессия рецепторов липопротеинов низкой плотности во многих тканях, при этом происходит активация синтеза холестерина липопротеинов низкой плотности. Гепатоциты высвобождают в системную циркуляцию больше холестерина липопротеинов очень низкой плотности и меньше холестерина липопротеинов высокой плотности [33, 34]. Клинические проявления заболевания характеризуются поражением печени в виде фиброза и цирроза, печеночной недостаточности. У 94% пациентов отмечается резкое повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, что приводит к раннему развитию атеросклероза [34].



Рис. 2. Схема тактики ведения детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией. Адаптировано из U. Ramaswami и соавт. [4]. ОЖ – образ жизни; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; КК – креатинкиназа; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОН – отягощенная наследственность; АС – атеросклероз.

Fig. 2. Scheme of management tactics for children with heterozygous hypercholesterolemia. Adapted from U. Ramaswami et al. [4].

Стратегия ведения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Дети с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией должны наблюдаться у педиатров, детских кардиологов, прошедших дополнительную подготовку по липидологии. Стратегия ведения пациентов представлена на рис. 2. Нормализация образа жизни — обязательный компонент на первом этапе ведения детей. Она включает нормализацию уровня физической нагрузки, устранение дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипохолестеринемическую диету. Ежедневный обязательный уровень умеренной физической нагрузки — не менее 30 мин. Поддержание регулярного ежедневного умеренного уровня физической нагрузки особенно необходимо при тенденции к избыточной массе тела [4, 9, 17].

Важным направлением ведения больных детей является коррекция других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди них обязательен отказ от курения, в том числе пассивного, нормализация артериального давления и устранение избыточной массы тела [3, 5, 13]. При этом следует учитывать, что прогностическое значение указанных факторов у детей с гиперхолестеринемией имеет большее значение для потенциального риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с детьми с нормальным уровнем холестерина [35]. В идентификации повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний помогает определение липопротеина (а). Увеличение этого показателя более 50 мг/дл увеличивает риск раннего развития ишемической болезни сердца в 1,5 раза [2, 17]. Крайне важно проводить лечение сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; среди них сахарный диабет 1-го и 2-го типа, хронические заболевания почек, заболевания соединительной ткани и др. [4, 5, 9, 13].

Диета имеет определяющее значение в коррекции семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте. Ограничение в питании не распространяется лишь на детей первого года жизни. У детей старше года общую калорийность пищи снижают на 30% за счет строгого ограничения количества насыщенных жиров и трансжиров, содержащих наибольшее количество холестерина. Доля жиров в суточном рационе должна быть менее 30%, при этом насыщенные жирные кислоты должны составлять менее 7–10%. Потребление холестерина не должно превышать 300 мг/сут, желателен 200 мг/сут [36]. Вместе с тем разрешаются продукты, содержащие холестерин, не связанный с жирами насыщенного происхождения и трансжирами. Рекомендуемые продукты: хлеб грубого помола, рис, хрустящие хлебцы, молоко и сыры с низкой жирностью, все свежие, высушенные или замороженные фрукты и овощи, рыба, рыбий жир, восточные сладости, нуга, леденцы, перец, горчица, специи, грецкие орехи, миндаль [36].

Возможно увеличение потребления продуктов, богатых пищевыми стеролами/станолами (зерновые, орехи, авокадо/соевые, рапсовое масло) до 2 г/сут. Растительные стеролы/станолы похожи по структуре на холестерин, они содержатся в орехах, бобовых, злаках; выпускаются специальные йогурты, обогащенные фитостеролами [37]. В нескольких клинических исследованиях было показано, что употребление растительных стеролов/станолов (1,5–3 г/сут) у детей с семейной гиперхолестеринемией позволяет снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности на 9–19% [24]. Употребление станолов/стеролов можно начинать с 6-летнего возраста [37]. В нескольких небольших исследованиях показана эффективность применения препаратов псиллиума, чеснока и докозагексаеновой кислоты, относящейся к полиненасыщенным жирным кислотам класса омега-3, для лечения семейной гиперхолестеринемии у детей [38–40]. Однако эти средства не включены в рекомендации по лечению семейной гиперхолестеринемии. Вместе с тем их можно применять при лечении детей до 8-летнего возраста в связи с невозможностью назначения статинов. Раннее начало профилактических мероприятий по изменению образа жизни позволяет закрепить привычки к здоровому образу жизни до пубертатного возраста, что способствует их сохранению в дальнейшей жизни.

Медикаментозное лечение. Цель лечения гетерозиготной гиперхолестеринемии в детском возрасте состоит в снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 30–50% от исходного для детей в возрасте 8–10 лет и на 50% у детей старше 10 лет, и/или достижения в последующем уровня холестерина липопротеинов низкой плотности менее 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) [2–4, 6]. Следует подчеркнуть, что целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности у детей более мягкий, чем у взрослых — 2,5 ммоль/л в отсутствие сопутствующей ишемической болезни сердца и менее 1,8 ммоль/л при клинических проявлениях атеросклероза [2–4, 6]. В последних рекомендациях от 2019 г. для подростков начиная с 14-летнего возраста предлагается более жесткий режим снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности до целевого — менее 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) при наличии сопутствующего сахарного диабета 1-го и 2-го типов или отягощенной по раннему атеросклерозу наследственности [4]. У мальчиков и девочек целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности не различаются [2–4, 6].

Статины. Основным классом препаратов, применяемых для лечения гиперхолестеринемии у взрослых, являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазы (статины). Во многих исследованиях, проведенных у взрослых пациентов с семейной гиперхолестеринемией, было доказано, что применение статинов эффективно снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности,

позволяет отсрочить возникновение клинических проявлений атеросклероза, снизить инвалидизацию и смертность [1–3, 11, 17, 41]. Медикаментозное лечение у молодых пациентов при семейной гиперхолестеринемии более эффективно, чем у пациентов с развернутыми проявлениями атеросклероза. Раннее начало гиполипидемической терапии позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с более поздним стартом [21]. Начало лечения семейной гиперхолестеринемии у лиц молодого возраста снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, что улучшает функцию эндотелия, замедляет атеросклеротический процесс и в конечном счете снижает скорость развития коронарного атеросклероза и возраст его клинических проявлений [6, 17, 21, 41].

В настоящее время статины стали применяться для лечения семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте. Решение о назначении статинов должно приниматься врачом совместно с родителями и ребенком, базируясь на возрасте, уровне липопротеинов низкой плотности, отягощенной по раннему атеросклерозу наследственности (ишемическая болезнь сердца). Дополнительно можно учитывать уровень липопротеина (а), однако это не обязательно. Согласно современным рекомендациям статины не назначаются детям младше 8 лет. Исключение составляют дети с повышенным риском развития атеросклероза, имеющие уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) и отягощенную по ранним сердечно-сосудистым заболеваниями наследственность (заболевание у родителей). У них также можно рассмотреть вопрос о назначении статинов при неэффективности гиполипидемической диеты (см. рис. 2). Детям 8–10 лет с отягощенной по атеросклерозу наследственностью статины назначаются при уровне холестерина липопротеинов низкой плотности более 4 ммоль/л, в возрасте 10 лет они могут быть назначены уже при уровне более 3,5 ммоль/л. Если не удастся достичь целевого уровня, возможна комбинация статинов и эзетимиба. Необходимо контролировать

сывороточный уровень печеночных трансаминаз, креатинкиназы до назначения статинов, на 3-м и 6-м месяцах после назначения препаратов, затем каждые 6–12 мес на первом году лечения [3, 4].

Установлено, что начало терапии статинами у детей с 10-летнего возраста снижает увеличение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности к 18 годам на 15%. При этом назначение статинов с 10 лет более эффективно, чем начало лечения в возрасте 18 лет [42].

По данным метаанализа, включавшего 26 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у детей (более тысячи пациентов), показано, что статины снижают содержание холестерина липопротеинов низкой плотности на 25–40% и повышают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности [43]. Установлена безопасность применения статинов, не отмечено увеличения активности печеночных трансаминаз, креатинкиназы, не наблюдалась миопатия. Вместе с тем продолжительность этих исследований небольшая – от 6 нед до 2 лет. В связи с этим для ответа на вопрос о безопасности статинов при лечении гиперхолестеринемии, начиная с детского возраста, необходимы более длительные проспективные исследования [44].

К настоящему времени проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований с использованием различных препаратов из группы статинов. Рекомендуемые дозы представлены в табл. 2 [43–50].

Начинать терапию у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией следует с низких доз (розувастатин 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут, симвастатин 10 мг/сут, правастатин 20 мг/сут, ловастатин 10 мг/сут). Если целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности не достигнут, то проводится титрование дозы в течение 4 нед. Следует подчеркнуть, что отсутствует линейная зависимость между дозой назначаемых статинов и степенью снижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности. Увеличение дозы препаратов в 2 раза приводит к дополнительному снижению уровня

Таблица 2. Применение статинов у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией

Table 2. Use of statins in children with heterozygous hypercholesterolemia

Препарат	Возраст детей, годы	Доза, мг/сут	Комментарии	Источник литературы
Аторвастатин	10–17	10–20	Титрование в течение 4 нед	[45]
Флувастатин	10–17	20–80	Титрование в течение 6 нед	[46]
Ловастатин	10–17	10–40	Титрование в течение 4 нед, затем 20 мг/сут	[47]
Правастатин	8–18	20–40	8–13 лет – 20 мг/сут 14–18 лет – 40 мг/сут	[48]
Розувастатин	10–17	5–20	Титрование в течение 4 нед	[49]
Симвастатин	10–17	10–40	Титрование в течение 4 нед	[50]

холестерина липопротеинов низкой плотности всего на 6–7% [51]. Вместе с тем следует осторожно относиться к назначению высоких доз, особенно у детей с избыточной массой тела или нарушением толерантности к глюкозе [24].

В нескольких исследованиях продемонстрировано позитивное влияние статинов на состояние сосудов. Так, было показано, что использование симвастатина приводило к улучшению потоков в брахиоцефальных артериях [50]. По данным длительного (6 лет) применения розувастатина отмечено замедление прогрессирования увеличения комплекса интима-медиа сонной артерии в течение первых 2 лет, по окончании исследования толщина комплекса интима-медиа была достоверно более низкая в группе, получавшей препарат [52].

В клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что применение статинов позволяет эффективно снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности не только у гетерозиготных, но и у гомозиготных пациентов с гиперхолестеринемией [43–50]. Так, применение симвастатина в высоких дозах снижает уровень холестерина в сыворотке у гомозигот на 30%, назначение розувастатина в дозе 20 мг/сут обеспечивает уменьшение этого показателя на 50% от исходного, но только у 40% пациентов уровень снижается до целевого [50, 52]. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности достигается даже у «рецептор-негативных» детей с гомозиготной гиперхолестеринемией [15, 43].

Безопасность статинов при лечении детей оценивалась по данным крупного метаанализа, включившего 170 тыс. пациентов, при этом активность трансаминаз в основной группе не отличалась от такового в группе, получавшей плацебо, негативного влияния на рост и развитие детей не получено [53]. Существовали определенные опасения по влиянию статинов на гормональные нарушения у детей, особенно в период пубертата. В исследовании M.J. Braamskamp [54] не выявлены изменения уровня половых гормонов на фоне применения статинов по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем длительные наблюдения в течение 10 лет и более до настоящего времени отсутствуют, что обосновывает необходимость пролонгированных рандомизированных исследований [44].

Применение статинов обуславливает необходимость контроля за активностью печеночных трансаминаз и креатинкиназы. Максимальное повышение уровня трансаминаз не должно превышать верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, креатинкиназа контролируется перед началом терапии и при появлении симптомов миопатии. Если имеются биохимические нарушения, то следует прекратить лечение до их нормализации с последующим продолжением терапии в меньшей дозе с более частым биохимиче-

ским мониторингом. Уровень глюкозы и/или гликированного гемоглобина контролируется каждые 6 мес у детей, получающих высокие дозы статинов, при сопутствующем ожирении и нарушении толерантности к глюкозе [3, 4]. Очень важно, что применение статинов начиная с детского возраста, позволяет в 30 годах избежать развития ишемической болезни сердца, тогда как у пациентов, не получавших статинов, это заболевание диагностируется в 93% случаев [55].

Эзетимиб (эзетрол) – ингибитор всасывания липидов в кишечнике, в настоящее время также используется для лечения гетерозиготной гиперхолестеринемии [1–4, 17, 25]. В ряде случаев назначение статинов не позволяет добиться целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности. В этой ситуации статины можно комбинировать с эзетимибом, который усиливает эффект статинов. Побочным эффектом может быть диарея, но она чаще носит транзиторный характер. Результаты большого клинического исследования с включением более 700 пациентов с семейной гиперхолестеринемией (ENHANCE) [56] показали, что комбинация симастатина с эзетролом позволяет дополнительно снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности еще на 20%. Препарат назначается с 10 лет, комбинируется со статинами, хорошо переносится [57].

Моноклональные антитела к PCSK9 (ингибиторы PCSK9). После открытия роли пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) в процессе деградации и рециклинга рецепторов липопротеинов низкой плотности были созданы препараты – моноклональные антитела, подавляющие активность пропротеинконвертазы, тем самым повышающие количество/активность рецепторов липопротеинов низкой плотности и снижающие уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме. Один из препаратов этого класса – AMG145 (эволюкумаб). В двойном слепом исследовании было продемонстрировано, что эволюкумаб эффективно снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (на 60% по сравнению с плацебо) у взрослых пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией в случаях, когда комбинированная терапия статинами и эзетролом не позволяла достичь целевых уровней холестерина [58]. Однако до настоящего времени клинические исследования по применению моноклональных антител к PCSK9 у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией не закончены. Следует помнить, что препараты назначаются в инъекциях 1 раз в месяц (подкожно в дозе 420 мг/3 мл), что может пугать ряд пациентов детского возраста [4].

Секвестранты желчных кислот, ионообменные смолы (колестипол, колестирамин) также могут применяться для лечения гетерозиготной гиперхолестеринемии, начиная с 6-летнего возраста. Они связывают желчные кислоты и холестерин в кишечнике,

тем самым препятствуя их всасыванию. При этом в печени повышается синтез желчных кислот из холестерина, что ведет к снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Эти препараты широко применялись до эпохи назначения статинов, однако они обладают неприятным вкусом, что затрудняет их применение у детей. Прием препаратов нарушает всасывание жирорастворимых витаминов, часто вызывает побочные реакции желудочно-кишечного тракта (повышенное газообразование, тошнота, рвота, диарея, стеаторея) [4]. Кроме того, указанные лекарственные средства не зарегистрированы в России для применения у детей.

Приверженность к лечению. Это очень важный аспект для предотвращения ранних сердечно-сосудистых заболеваний при семейной гиперхолестеринемии. Общая приверженность к приему гиполипидемических препаратов у подростков ниже, чем у взрослых пациентов, которые в большей степени понимают риск развития тяжелых атеросклеротических осложнений [3, 4]. Вместе с тем результаты 10-летнего наблюдения за 214 подростками, получавшими статины, показали, что 82% продолжали принимать препараты. Побочные эффекты (в основном мышечная слабость) развивались у 19,5% пациентов. Кроме того, наблюдались желудочно-кишечные симптомы, однако проявления были легкими, и только 1,5% больных подростков перестали использовать статины [59].

Заключение

Семейная гиперхолестеринемия — крайне тяжелое заболевание с неблагоприятным прогнозом, развитием атеросклеротического поражения сосудов и возникновением ишемической болезни сердца в возрасте 20–30 лет. Распространенность семейной гиперхолестеринемии в общей популяции достаточно велика — 1:500, а по последним данным и 1:200. Вместе с тем, к сожалению, диагностика заболевания остается крайне низкой, при этом до развернутых клинических проявлений диагностируется не более чем у 1% пациентов. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, соответственно 50% детей родителей с гиперхолестеринемией и инфарктом миокарда в молодом возрасте будут иметь подобное заболевание. По данным Роскомстата, на 1 января 2020 года численность детского населения России (до 15-летнего возраста) составила 22 264 003 детей (15,2% от всего населения). Принимая во внимание расчетные данные о распространенности гиперхолестеринемии, можно ожидать, что по крайней мере 44 тыс. детей в России могут иметь это заболевание. Вместе с тем до настоящего времени педиатры недостаточно информированы о клиническом течении и современных подходах к ранней диагностике и лечению этой патологии, в связи с чем

менее 0,5% детей наблюдаются и получают соответствующую терапию. Недостаточно налажена преемственность между кардиологами, педиатрами и детскими кардиологами, что затрудняет проведение каскадного скрининга как наиболее эффективного для выявления семейной гиперхолестеринемии.

Гетерозиготная гиперхолестеринемия в детском возрасте протекает бессимптомно, и многие родители и даже детские врачи не имеют информации о наличии повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у детей. Это приводит к раннему возникновению и прогрессированию поражения сосудистого русла. Наиболее эффективным методом неинвазивной ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудистого русла считается дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов. Увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии позволяет выявить раннее атеросклеротическое поражение. Мониторинг этого показателя в дальнейшем дает возможность оценить эффективность гиполипидемической терапии.

В многочисленных исследованиях, проведенных у взрослых с ишемической болезнью сердца и семейной гиперхолестеринемией, было установлено, что применение статинов эффективно снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, предотвращая дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса. Использование статинов для лечения семейной гиперхолестеринемии, начиная с детского возраста, было предметом длительных дискуссий педиатрического сообщества. Педиатры опасались побочных явлений от применения этих препаратов, отрицательного влияния на рост и гормональные изменения у детей. Вместе с тем нескольких крупных рандомизированных исследований показали, что статины эффективно снижают содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, не имеют выраженных побочных реакций, не влияют на рост и половое развитие детей, при этом эффективно предотвращают прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов и нередко спасают жизнь молодых людей 30-летнего возраста.

Основная задача педиатрического сообщества в настоящее время — улучшение ранней диагностики гиперхолестеринемии путем использования всех видов скрининга. Необходимо улучшать преемственность между педиатрами, детскими кардиологами и кардиологами, что создаст предпосылки для внедрения каскадного скрининга. Целесообразно расширять генетическое тестирование для верификации диагноза семейной гиперхолестеринемии. Более оправдано начинать его с взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, перенесших инфаркт миокарда. Знание о семейном характере заболевания создаст предпосылки к повышению мотивации для изменения образа жизни, увеличит приверженность к рекомендуемой гиполипидемической тера-

пии. Таким образом, раннее выявление семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции нарушений липидного обмена послужит

профилактике формирования атеросклеротического процесса у детей, создавая предпосылки для предупреждения развития инфаркта миокарда и увеличения продолжительности жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., Defesche J., Ito M.K. et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(22): 2167–2192. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000297
- Nordesgaard B.J., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L. 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. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf273
- Wiegman A., Gidding S., Watts G., Chapman M., Ginsberg H., Cuchel M. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing. *Eur Heart J* 2015; 36: 2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157
- Ramaswamia U., Humphries S. E., Priestley-Barnham L., Greend P., Walde D.S., Cappsf N. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia – HEART UK statement of care. *Atherosclerosis* 2019; 290: 1–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005
- Coakley J.C. Lipids in Children and Links to Adult Vascular Disease. *Clin Biochem Rev* 2018; 39(3): 65–76.
- Ежов М.В., Бажан С.С., Ерушова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии 2019; 34(1): 5–43. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Yerzhova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharчук V.V. et al. Clinical recommendations for familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2019; 34: 5–43. (in Russ.)]
- Daniels S.R., Gidding S.S., de Ferranti S.D. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: S30–37. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.453
- Daniels S.R. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015; 9: S5–S10. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.03.105
- Elkins C., Fruh S., Jones L., Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia *J Pediatr Health Care* 2019; 33: 494–504. DOI: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009
- Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegel R.A. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
- Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–2561. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
- Ference B., Ginsberg H., Graham I., Ray K., Packard C., Bruckert E. et al. 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. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128(S5):213–256. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C
- Usifo E., Leigh S.E., Whittall R.A., Lench N., Taylor A., Yeats C. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 387–401 DOI: 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x
- Raal F.J., Santos R.D. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–268. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019
- Lambert G., Sjouke B., Choque B., Kastelein J., Hovingh G.K. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–2524. DOI: 10.1194/jlr.R026658
- Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation *Int J Cardiol* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
- France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36(4): 243–247/ DOI: 10.1080/20469047.2016.1246640
- Kolansky D.M., Cuchel M., Clark B.J., Paridon S., McCrindle B.W., Wiegers S. et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1438–1444. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.035
- Rajendran R., Srinivasa K.H., Rangan K., Hegde M., Ahmed N. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1023. DOI: 10.1093/ehjci/jet072
- Ference B., Yoo W., Ales I., Mahajan N., Mirowska K.K., Mewada A. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25): 2631–2639.
- Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303(6807): 893–896. DOI: 10.1136/bmj.303.6807.893
- Kusters D.M., Wiegman A., Kastelein J.J., Hutten B.A. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 114: 307–310. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301430
- Kusters D.M., Avis H.J., Wijburg F.A., Kastelein J.J., Wiegman A., Hutten B.A. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014; 312: 1055–1057. DOI: 10.1001/jama.2014.8892
- Youngblom E., Pariani M., Knowles J.W. Familial Hypercholesterolemia. 2014 [updated 2016]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/>
- Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I., Besseling J., Defesche J.C., Sijbrands E. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, geno-

- type-phenotype relationship, and clinical outcome *Eur Heart J* 2015; 36(9): 560–565. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu058
27. Datta B.N., McDowell IF., Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 366–371. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32833c14e2
 28. Wald D.S., Bestwick J.P., Wald N.J. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 599. DOI: 10.1136/bmj.39300.616076.55
 29. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L., Wiegman A. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97: 272–276. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300081
 30. Ritchie S.K., Murphy E.C., Ice C., Cottrell L.A., Minor V., Elliott E., Neal W. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: the cardiac project. *Pediatrics* 2010; 126: 260–265. DOI: 10.1542/peds.2009-2546
 31. La Bresh K.A., Lazoric S., Ariza A.J., Furberg R.D., Whetstone L., Hobbs C. et al. Implementation of the NHLBI Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Rationale and Study Design for Young Hearts, Strong Starts, a Cluster-Randomized Trial Targeting Body Mass Index, Blood Pressure, and Tobacco. *Contemp Clin Trials* 2014; 37(1): 98–105. DOI: 10.1016/j.cct.2013.11.011
 32. Park J.H. Sitosterolemia Presenting With Severe Hypercholesterolemia and Intertriginous Xanthomas in a Breastfed Infant: Case Report and Brief Review. *Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5): 1512–1518. DOI: 10.1210/jc.2013-3274
 33. Reiner Ž., Guardamagna C., Nair D., Soran H., Hovingh K., Bertolini S., Jones S. Acid Lipase Deficiency-An Under-Recognized Cause of Dyslipidaemia and Liver Dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014; 235(1): 21–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003
 34. Bernstein D.L., Hůlková H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl Ester Storage Disease: Review of the Findings in 135 Reported Patients With an Underdiagnosed Disease. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1230–1243. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014
 35. Besseling J., Kindt I., Hof M., Kastelein J.J., Hutten B.A., Hovingh G.K. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014; 233: 219–223. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020
 36. 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2015. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>.
 37. Gylling H., Plat J., Turley S., Ginsberg H.N., Ellegard L., Jessup W. et al. Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014; 232: 346–360. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043
 38. Davidson M.H., Dugan L.D., Burns J.H., Sugimoto D., Story K., Drennan K. A Psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 96–102. DOI: 10.1093/ajcn/63.1.96
 39. McCrindle B.W., Helden E., Conner W.T. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1089–1094. DOI: 10.1001/archpedi.152.11.1089
 40. Engler M.M., Engler M.B., Arterburn L.M., Bailey E., Chiu E.Y., Malloy M.J., Mietus-Snyder M.L. Docosahexaenoic acid supplementation alters plasma phospholipid fatty acid composition in hyperlipidemic children: results from the Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) study. *Nutr Res* 2004; 24: 721–729.
 41. Robinson J.G., Goldberg A.C., National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl.): S18–S29. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.451
 42. Sever P.S., Chang C.L., Gupta A.K., Whitehouse A., Poulter N.R. ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J* 2011; 32: 2525–2532. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr333
 43. Radaelli G., Sausen G., Ciceri Cesa C., Santo F., Porta V., Neyerloff J., Pellanda L. Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(6): 810–821. DOI: 10.5935/abc.20180180/
 44. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S.E., Tonstad S., Wiegman A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub4
 45. McCrindle B.W., Ose L., Marias D.A. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143(1): 74–80. DOI: 10.1016/S0022-3476(03)00186-0
 46. van der Graaf A., Nierman M., Firth J.C., Wolmarans K., Marais A.D., de Groot E. Efficacy and Safety of Fluvastatin in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia I. *Acta Paediatr* 2006; 95(11): 1461–1466. DOI: 10.1080/08035250600702602
 47. Lambert M., Lupien P.J., Gagné C., Lévy E., Blaichman S., Langlois S. et al. Treatment of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Effect of Lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics* 1996; 97(5): 619–628.
 48. Rodenburg J., Vissers M.N., Wiegman A., Miller E.R., Ridker P.M., Witztum J.L. et al. Oxidized low-density lipoprotein in children with familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(9): 1803–1810. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.047
 49. Avis L.M., Hutten B.A., Gagné C., Langslet G., McCrindle B.W., Wiegman A. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(11): 1121–1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.042
 50. De Jongh S., Ose L., Szamosi T., Gagne C., Lambert M., Scott R., Perron P. Simvastatin in Children Study Group: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231–2237.
 51. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O. et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158
 52. Braamskamp M., Langslet G., McCrindle B.W., Cassiman D., Francis G.A., Gagne C. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid intima media thickness in children with familial hypercholesterolemia; findings from the CHARON study. *Circulation* 2017; 136(4): 359–366. DOI: 10.1161/circulationaha.116.025158
 53. Baigent C., Blackwell L. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

54. Braamskamp M.J., Kusters D.M., Wiegman A., Avis H.J., Wijburg F.A., Kastelein J.J. et al. Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 427–432. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.034
55. Kusters D.M., Avis H.J., Braamskamp M.J., Huijgen R., Wijburg F.A., Kastelein J.J. et al. Inheritance pattern of familial hypercholesterolemia and markers of cardiovascular risk. *Lipid Res* 2013; 54(9): 2543–2549. DOI: 10.1194/jlr.M034538
56. Harada-Shiba M., Arai H., Oicava S., Ohta T.J. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Tromb* 2012; 19: 1043–1060.
57. Van der Graaf A., Cuffie-Jackson C., Vissers M.N., Trip M.D., Gagné C., Shi G. et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(17): 1421–1429. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.002
58. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
59. Braamskamp M.J., Kusters D.M., Avis H.J., Smets E.M., Wijburg F.A., Kastelein J.J. et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. *Pediatr Drugs* 2015; 17: 159–166. DOI: 10.1007/s40272-014-0116-y

Поступила: 06.05.20

Received on: 2020.05.06

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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