

Д. И. САДЫКОВА¹, Л. Ф. ГАЛИМОВА², Е. С. СЛАСТНИКОВА¹

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Казань

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ, Казань

Семейная гиперхолестеринемия у детей: фокус на скрининг

Садыкова Динара Ильгизаровна

д. м. н., заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, генеральный директор ВОО «Ассоциация детских кардиологов России»
E-mail: sadykovadi@mail.ru

Резюме. Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) – это генетическое аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен липопротеинов низкой плотности, в результате чего у человека с рождения уровень ЛПНП повышен, что приводит к развитию атеросклероза сосудов и клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом и даже детском возрасте. В статье приводится алгоритм скрининга пациентов на СГХ в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности, скрининг, критерии.

D. I. SADYKOVA¹, L. F. GALIMOVA², E. S. SLASTNIKOVA¹

¹ Kazan state medical academy – a branch of FSBEI FVE RMACPGE of the Ministry of health of the Russian Federation, Kazan

² APHCl «Children's republican clinical hospital» Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Kazan

Familial hypercholesterolemia (FH) in children: focus on screening

Dinara I. Sadykova

MD, head of the department of pediatrics with a course polyclinic pediatrics of Kazan state medical academy – a branch of FSBEI FVE RMACPGE of the Ministry of health of the Russian Federation, honored doctor of the Republic of Tatarstan, general director of the RPO «Association of pediatric cardiologists of Russia»
E-mail: sadykovadi@mail.ru

Summary. Family hypercholesterolemia (FH) is a genetic autosomal dominant disease caused by a mutation of genes that affect the exchange of low-density lipoproteins, resulting in increased LDL levels in a person, which leads to the development of vascular atherosclerosis and the clinical manifestation of coronary heart disease in young and even in childhood. The article provides an algorithm for screening patients in the FH in pediatric practice.

Key words: children, family hypercholesterolemia, low density lipoproteins, screening, criteria.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) – это генетическое аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), функционирование рецепторов к ним, в результате чего у человека с рождения уровень ЛПНП повышен, что приводит к развитию атеросклеротического поражения сосудов, преимущественно коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом и даже детском возрасте [1, 5, 13, 17, 24].

В случае если ребенок наследует один дефектный ген от одного из родителей, то развивается гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии. Крайне редко, когда у обоих супругов семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, в такой семье может родиться ребенок с двумя дефектными аллелями с развитием тяжелой, злокачественной формы – гомозиготной СГХ.

Возникают вопросы: когда следует выявлять людей с риском СГХ, стоит ли лечить заболевание и в каком возрасте начинать терапию? На эти вопросы нелегко ответить. Однако в последние годы в зарубежной литературе представлены научные аргументы в пользу лечения детей с СГХ [4, 7, 21]. Во-первых, высокий уровень холестерина у детей оказывает существенное субклиническое воздействие, вызывающее развитие эндотелиальной дисфункции [19] и увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии при ультразвуковом исследовании экстракраниальных сосудов головы и шеи, которые уже можно зафиксировать с 5-летнего возраста [11, 16, 20]. Во-вторых, СГХ – это четко определенное состояние, при котором повышенный уровень холестерина у молодых людей сохраняется во взрослой жизни и рассматривается как предиктор сердечно-сосудистого риска в будущем [15, 18]. В-третьих, СГХ является унаследованным заболеванием с вероятно-

стью передачи болезни следующему поколению до 50 %. К тому же исследования с применением статинов у детей показали, что терапия была хорошо переносима и безопасна [3, 6, 22, 23]. Статины были высокоэффективны и приводили как к снижению ЛПНП на 30–40 %, так и к замедлению прогрессирования атеросклероза.

Несмотря на то, что преимущества, цели и лечение СГХ хорошо определены у взрослых [1, 2, 5, 17, 24], четкой тактики ведения детей с подозрением на СГХ и пациентов с уже установленным диагнозом на сегодняшний день в России не существует. Таким образом, возникает необходимость создания совместных рекомендаций для врачей общей практики, педиатров, кардиологов взрослой и детской сети, поскольку ребенок с СГХ будет неоднократно обращаться к этим специалистам в течение своей жизни. Согласованные рекомендации имеют решающее значение для обеспечения долгосрочного наблюдения и эффективного лечения этих пациентов.

В педиатрической практике необходимо решить следующие вопросы:

1. Когда и как мы должны искать СГХ у детей?
2. В каком случае мы должны подозревать СГХ и как мы можем подтвердить диагноз?

Поскольку СГХ является генетическим заболеванием, то выявление взрослого пациента с установленным диагнозом (индексный пациент) запускает серию последующих диагностических тестов и исследований. Существует три типа скрининга для поиска индексных пациентов: таргентный (каскадный, прицельный), оппортунистический и универсальный. Таргентный скрининг включает обследование у индексного пациента родственников 1-й, 2-й и 3-й линии родства. Это имеет большое значение, так как родственники индексного пациента, в том числе дети, могут не подозревать о наличии у них СГХ, а ее выявление позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии [8, 12, 14]. Возможные индексные случаи СГХ могут быть и среди пациентов в возрасте до 65 лет с ССЗ в кардиологических и неврологических отделениях, в отделениях кардиоторакальной и сосудистой хирургии [25]. Наибольшее количество случаев можно будет выявить при скрининге более молодых людей с ИБС [18]. Коронарное событие у одного из членов семьи увеличивает понимание риска и стимулирует желание родственников пройти обследование на предмет наличия СГХ. Оппортунистический скрининг основан на проведении липидограммы у взрослых и детей, обращающихся в учреждения здравоохранения первичного звена. Универсальный скрининг предусматривает анализ липидов у всех лиц моложе 20 лет.

В разных странах используются разные методы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп. В ряде европейских стран и в Австралии поддерживается каскадный скрининг, основанный на генетических исследованиях, тогда как в США рекомендуется проводить универсальный скрининг в возрасте 9–11 лет [15]. В Европе практикуется универсальный скрининг до 20 лет, в идеале – до наступления пубертатного возраста. Этот вид скрининга проводится в Словении и тестировался в некоторых университетах Японии, но его результативность и экономическая эффективность пока неясны [9].

Итак, липидный профиль необходимо измерять у детей в следующих случаях: если у одного из членов семьи была установлена СГХ (клинико-генетические критерии) или подозревается заболевание; в семье с историей преждевременного сердечно-сосудистого заболевания (до 65 лет у женщин, до 55 лет у мужчин); если присутствует по крайней мере один из факторов риска – ожирение, высокое кровяное давление, диабет, курение. Последний пункт не имеет

прямого отношения к диагностике СГХ, но его необходимо учитывать для полноты скрининга детей с нарушением липидного обмена в целом, так как скрининг на СГХ является частью усилий по выявлению детей с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эти причины включают не только генетическую дислипидемию, но и наличие вышеперечисленных факторов риска.

Что измерять? Первое измерение проводится при появлении подозрения на СГХ и включает анализ общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов, при этом состояние натошак, по ряду источников, не является обязательным. Если показатели повышены, выполняют второе измерение – липидный профиль в состоянии голодания вместе с биохимическими анализами, чтобы исключить вторичную дислипидемию (в том числе: печеночные ферменты, почечная функция, гормоны щитовидной железы, гликемия, альбуминурия/протеинурия) и другие факторы риска. В отсутствие вторичных причин третье измерение будет иметь большое значение после двух или трех месяцев нормохолестеринемической диеты, особенно для пациентов с неправильным питанием. Уровень ЛПНП > 3,5 ммоль/л у ребенка с подозрением на заболевание влечет запуск развернутого клинического и лабораторно-инструментального обследования пациента с целью подтвердить или исключить СГХ. Следует учитывать, что уровень ЛПНП < 3,5 ммоль/л не исключает СГХ и требует повторного измерения ЛПНП через год [4].

После подтверждения первичной гиперлипидемии вероятность генетической природы гиперхолестеринемии должна быть проверена на основе наличия вертикальной передачи гиперхолестеринемии и уровней ЛПНП. Для этого требуется подтверждение СГХ у одного родителя, поскольку: а) вертикальная передача является важным критерием для диагностики заболевания у ребенка; б) родитель подвергается большему риску, чем ребенок; в) понимание родителями генетической природы гиперхолестеринемии их ребенка может улучшить соблюдение режима лечения как родителя, так и ребенка.

Таким образом, несмотря на существующий в развитых странах огромный как медицинский, так и социальный интерес к проблеме дислипидемий у детей, в частности к семейной гиперхолестеринемии, в России это направление практически не изучено. Это вызывает острую необходимость проведения образовательных мероприятий среди врачей общей практики, педиатров и детских кардиологов с целью увеличения настороженности к данному заболеванию, а также разработки и адаптации с учетом региональных потребностей схемы направления детей с подозрением на семейную гиперхолестеринемию между всеми медицинскими учреждениями, включая первичное звено.

Литература

1. Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Бойцов С. А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. № 2. С. 5–16.
2. Леонтьева И. Н. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. 62: (4). С. 71–82. doi: 10.21508
3. Avis H. J., Vissers M. N., Stein E. A., Wijburg F. A., Trip M. D., Kastelein J. P. et al. A systematic review and metaanalysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007. № 27. Pp. 1803–1810. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.145151
4. Descamps O., Tenoutasse S., Stephenne X., Gies I., Beauloye V. et al. Management of familial hypercholesterolemia



in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 218 (2). Pp. 272–280. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.016

5. Goldberg A., Hopkins P., Toth P., Ballantyne C., Robinson J., Daniels S. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // *J Clin Lipidol*. 2011. № 5. Pp. 133–140. doi: 10.1016/j.jacl.2011.04.003

6. Hennig M., Brandt A., Bautembach-Minkowska J., Swieton R., Mickiewicz A., Chmara M. et al. When do paediatric patients with familial hypercholesterolemia need statin therapy? // *J Dev Period Med*. 2017. Vol. 21 (1). Pp. 43–50.

7. Iughetti L., Predieri B., Balli F., Calandra S. Rational approach to the treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence: a review // *J Endocrinol Invest*. 2007. Vol. 30. Pp. 700–719.

8. Kerr M., Pears R., Miedzybrodzka Z., Haralambos K., Cather M., Watson M. et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK // *Eur Heart J* 2017. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387827/> doi: 10.1093/eurheartj/ehx111

9. Kusters D. M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L. et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe // *Arch Dis Child*. 2012. № 97. Pp. 272–276. doi: 10.1136/archdischild-2011-300081272

10. Langsted A., Kamstrup P.R., Benn M., Tybjaerg A., Nordestgaard B. G. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016. № 4. Pp. 577–587. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30042-0

11. Lavrencic A., Kosmina B., Keber I., Videcnik V., Keber D. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolemia // *Heart*. 1996. Vol. 76. Pp. 321–325.

12. Lozano P., Henrikson N. B., Morrison C. C., Dunn J., Nquen M., Blasi P. et al. Lipid Screening in Childhood for Detection of Multifactorial Dyslipidemia. A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2016 Aug. Report No.: 14-05204-EF-1. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0089063/#_ncbi_dlg_cpyrgh_t-PMH0089063

13. Marks D., Thorogood M., Neil H., Humphries S. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis*. 2003. № 168. Pp. 1–14.

14. Martin A., Bell D., Brett T., Watts G. Beyond cascade screening: detection of familial hypercholesterolaemia at

childhood immunization and other strategies // *Curr Opin Lipidol*. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426524>. doi: 10.1097/MOL.0000000000000423

15. Martin A. C., Coakley J., Forbes D. A., Sullivan D. R., Watts G. F. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: a new paediatric model of care // *J Paediatr Child Health*. 2013. № 49. Pp. 263–272. doi: 10.1111/jpc.1203621

16. Raitakari O., Juonala M., Kahonen M. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003. Vol. 290. Pp. 2277–2283.

17. Scott M. Expert Dyslipidemia Panel. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia // *Journal of Clinical Lipidology*. 2013. № 7. Pp. 561–565. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2013.10.001>

18. Sliwinski S., Gooding H., de Ferranti S. Transitioning from pediatric to adult health care with familial hypercholesterolemia: Listening to young adult and parent voices // *J Clin Lipidol*. 2017. Vol. 11 (1). Pp. 147–159. doi: 10.1016/j.jacl.2016.11.001

19. Sorensen K., Celermajer D., Georgakopoulos D. et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level // *J Clin Invest*. 1994. Vol. 93. Pp. 50–55.

20. Tonstad S., Joakimsen O., Stensland-Bugge E. et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996. Vol. 16. Pp. 984–991.

21. Tsimikas S., Witztum J. Shifting the diagnosis and treatment of atherosclerosis to children and young adults: a new paradigm for the 21st century // *J Am Coll Cardiol*. 2002. Vol. 40. Pp. 2122–2124.

22. Vuorio A., Doherty K. F., Humphries S. E., Kuoppala J., Kovanen P. T. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? // *Atherosclerosis*. 2013. № 226. Pp. 315–320. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.032>

23. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P. T., Humphries S. E., Strandberg T., Tonstad S. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. 7 (7): CD006401. doi: 10.1002/14651858.CD006401.pub2

24. Watt G., Gidding S., Wierzbicki A., Toth, Alonso R., Brown W. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation // *Inter J Cardiol*. 2014. № 171. Pp. 309–325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025

25. Watts G. F., Sullivan D. R., Poplawski N., Bockxmeer F., Hamilton-Craig I., Clifton P. et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia // *Atheroscler Suppl*. 2011. № 12. Pp. 221–263. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.001

