

на правах рукописи

Галимова Лилия Фаридовна

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У ДЕТЕЙ**

3.1.21 – педиатрия
3.1.20 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Садыкова Динара Ильгизаровна - доктор медицинских наук, профессор

Леонтьева Ирина Викторовна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Санталова Галина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петрушина Антонина Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бубнова Марина Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__»_____2024 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49Б) и на сайте (<https://kazangmu.ru/>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «__»_____2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности проблемы

Показатель смертности вследствие нарушений функций сердечно-сосудистой системы в РФ неуклонно растет даже на фоне масштабных профилактических мероприятий (Российский статистический ежегодник, 2022). Среди причин летальных исходов лидирующие позиции занимают ишемическая болезнь сердца и церебро-васкулярная болезнь, которые зачастую являются исходами атеросклероза. В связи с высокой социально-экономической значимостью, особую обеспокоенность специалистов здравоохранения вызывает его «омоложение» (Константинова Е.В., 2017; Andersson С., 2015).

Гиперхолестеринемия является ведущей причиной развития и прогрессирования атеросклероза (Wiegman А., 2015). Уровень липидов определяется генетическими и средовыми факторами (Christie S., 2015; Кухарчук В. В., 2020). Самым распространенным генетически обусловленным нарушением липидного обмена – является семейная гиперхолестеринемия (СГХС) - моногенное преимущественно аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте (Nordestgaard В. G., 2013). В РФ стоит остро проблема диагностики заболевания, составляющая, по последним данным, менее 1% (Ежов М. В., 2020; Гуревич В. С., 2023). Ранняя (в детском возрасте) диагностика семейной гиперхолестеринемии важна для своевременного начала липидснижающей терапии с целью снижения темпов прогрессирования атеросклероза (Леонтьева И. В., 2022).

Диагностика атеросклероза среди взрослого населения имеет четкие критерии, отработанные алгоритмы лабораторного и инструментального обследования. Однако, в работе педиатра атеросклероз сохраняет статус малоизвестного заболевания, отсутствуют согласованные рекомендации по оценке ранних атеросклеротических изменений при помощи неинвазивных инструментальных методов. Недостаточно сведений о процессах сосудистого ремоделирования при СГХС в педиатрии: не ясно в каком возрасте начинается, как проявляется и прогрессирует.

Степень разработанности темы

Подавляющее большинство исследований, касающихся диагностики сердечно-сосудистых заболеваний при семейной гиперхолестеринемии, посвящено взрослым пациентам (Кухарчук В. В., 2020; Mach F., 2020). В литературе представлены немногочисленные работы по исследованию семейной гиперхолестеринемии среди педиатрической популяции. Преимущественно они

направлены на анализ эффективности различных видов скрининга заболевания (Groselj U., 2018; Allen-Tice C., 2020; Leren T. P., 2021). Единичные работы посвящены изучению содержания аполипопротеинов (Dirisamer A., 2006), высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови (Ueland T., 2006; Ye Z.-X., 2017), оценке сосудистого ремоделирования, в том числе функции эндотелия (White D. A., 2019), артериальной ригидности (Lewandowski P. 2014; Georgianos P. I., 2021), толщины комплекса интима-медиа (Kusters D. M. 2014) в данной когорте пациентов. Однако дизайн исследований не предусматривал градацию участников на возрастные подгруппы. Недостаточность проспективных исследований СГХС в детском возрасте (Wiegman A., 2015; Luirink K., 2019), диктует необходимость инициации многолетних наблюдений для получения сведений о тонких механизмах течения заболевания и его влияния на состояние сердечно-сосудистой системы в зависимости от возраста ребенка.

Крайне актуальным является комплексное исследование состояния сердечно-сосудистой системы при СГХС в детском возрасте с анализом липидных, воспалительных маркеров атеросклероза и инструментальных методов, регистрирующих функциональные и морфологические изменения сосудистой стенки в разрезе возрастных особенностей, поскольку подобные работы в литературе вовсе не представлены.

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно сведений об особенностях формирования ранних сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СГХС в детском возрасте, что определяет актуальность научной проблемы – выявление маркеров поражения сердечно-сосудистой системы на доклиническом этапе для разработки алгоритма ведения больных с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте, что имеет важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и кардиологии.

Цель исследования

Определение предикторов формирования сердечно-сосудистых нарушений для их ранней диагностики и лечения детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Задачи исследования

1. Определить содержание аполипопротеина А1, аполипопротеина В, липопротеина (а) и концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в различных возрастных группах.
2. Оценить состояние эндотелиальной функции путем определения потокзависимой вазодилатации плечевой артерии, концентрации эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учетом возрастных периодов.

3. Исследовать структурно-функциональное состояние сосудов по показателям артериальной ригидности и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учетом возрастных и половых особенностей.
4. Оценить динамику параметров толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и артериальной ригидности по данным 3-х летнего проспективного наблюдения у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учетом возрастных особенностей.
5. Изучить связь толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, показателей артериальной ригидности с возрастом, параметрами функции эндотелия, липидного профиля, маркером воспаления.
6. Оценить эффект влияния гиполипидемической терапии аторвастатином на показатели липидного профиля и структурно-функциональное состояние сосудов у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.
7. Разработать программу наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией на основе исследования показателей липидного профиля, функции эндотелия, маркера воспаления, структурно-функциональных параметров сердца и артерий.

Положения, выносимые на защиту

1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в детском возрасте сопровождается значимым снижением уровня аполипопротеина А1, увеличением концентрации аполипопротеина В, соотношения аполипопротеин В/аполипопротеин А1, высокочувствительного С-реактивного белка.
2. Формирование эндотелиальной дисфункции при семейной гиперхолестеринемии у детей сопряжено с увеличением уровня эндотелина-1, оксида азота в сыворотке крови, снижением потокзависимой вазодилатации плечевой артерии, прогрессирует с возрастом с максимальной реализацией в 13-17 лет.
3. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у детей сопровождается развитием сосудистого ремоделирования, характеризующегося утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии с 8-12 летнего возраста, повышением артериальной ригидности с 13-17 летнего возраста.
4. Применение аторвастатина у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией ассоциировано с регрессом показателей сосудистого ремоделирования.
5. Разработанная программа наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, включающая исследование предикторов ранних сердечно-сосудистых нарушений на основе показателей липидного профиля, функции эндотелия, субклинического воспаления, структурно-

функциональных параметров сердца и артерий, повышает эффективность ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений и их первичной профилактики.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены возрастные особенности формирования сердечно-сосудистых нарушений у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией на основании комплексного анализа показателей эндотелиальной функции, маркера воспаления, липопротеина (а), аполипопротеинов А1 и В в сочетании с неинвазивной оценкой структурно-функционального состояния сосудов.

Установлено, что у детей с гетерозиготной СГХС атерогенные сдвиги аполипопротеинов в виде увеличения аполипопротеина В, снижения аполипопротеина А не зависят от возраста. Впервые выявлено статистически обоснованное пороговое значение соотношения АпоВ/АпоА1 равное 0,645, превышение которого обладает прогностической ценностью в отношении диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте.

Показано, что при наличии в семейном анамнезе у родителей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией острого коронарного синдрома до 40 лет вероятность выявления у ребенка с гетерозиготной СГХС липопротеина (а) более 30мг/дл выше в 3,5 раза.

Впервые у детей с гетерозиготной СГХС установлено значимое изменение маркера воспаления в виде увеличения уровня высокочувствительного С-реактивного белка в 3,9 раз относительно контрольной группы, которое не зависит от возраста, и имеет прямую связь с эндотелиальной функцией, толщиной комплекса интима медиа общей сонной артерии и средней скоростью распространения пульсовой волны в аорте.

Впервые на основании неинвазивной инструментальной оценки состояния сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с одновременным сравнительным исследованием толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и артериальной ригидности выявлены признаки сосудистого ремоделирования в зависимости от возраста. Показано, что формирование ремоделирования сосудов у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией характеризуется последовательными процессами: утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии с 8-12 летнего возраста, повышением артериальной ригидности – с 13-17 летнего возраста.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте установлен комплекс факторов, оказывающих влияние на толщину комплекса интима медиа - возраст, уровень эндотелина-1,

высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови, значение массы миокарда левого желудочка.

Впервые на основании проспективного исследования структурно-функционального состояния сосудов определены ускоренные темпы нарастания параметров средней скорости распространения пульсовой волны в аорте у пациентов с гетерозиготной СГХС, характеризующиеся увеличением ежегодного прироста до 0,559 м/с/год относительно контроля (0,169 м/с/год, $p < 0,05$) и максимально выраженные в группе 13-17 лет (0,728 м/с/год).

Впервые в процессе динамического ультразвукового исследования установлено более быстрое утолщение толщины комплекса интима-медиа в виде увеличения значений ежегодного прироста в группе пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (0,009 мм/год), превышающий показатели группы контроля (0,005 мм/год, $p < 0,05$).

Разработана шкала, позволяющая прогнозировать толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии в перспективе до 3-х лет для детей в возрасте 5-17 лет включительно, включающая возраст, показатели липидного обмена, воспаления, эндотелиальной функции, артериальной ригидности, артериального давления.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Установлено, что у детей с гетерозиготной формой СГХС уже на ранних этапах заболевания определяется эндотелиальная дисфункция, которая проявляется увеличением эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови, а также снижением потокзависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД). Нарушение эндотелиальной функции прогрессирует у детей с гетерозиготной СГХС во всех возрастных группах.

Установлено, что при отсутствии клинических признаков заболевания у детей с гетерозиготной СГХС выявлены нарушения в метаболизме липидов, включающие снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А1, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеина (а). Выявленные нарушения определяются уже с 5-7 лет и не зависят от возраста.

Показано, что у детей с гетерозиготной СГХС наблюдается повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, отражающего напряженность воспалительной реакции и имеющего прямую связь с параметрами ремоделирования сосудов, что позволяет рассматривать его в качестве фактора риска формирования сосудистых нарушений.

У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией выявлены увеличение показателей артериальной ригидности, утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии, прогрессирующие с возрастом пациентов

и максимально выраженные в 13-17 лет, что обосновывает целесообразность исследования структурно-функционального состояния сосудов с целью своевременной диагностики сердечно-сосудистых нарушений.

Разработана и научно обоснована дифференцированная по возрасту программа наблюдения за пациентами с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учетом мониторинга клинических и лабораторно-инструментальных параметров с целью совершенствования первичной профилактики развития сердечно-сосудистой патологии в данной когорте больных.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выводы и рекомендации получены на достаточном клиническом материале (всего было обследовано 243 ребенка, из них 122 пациента с гетерозиготной СГХС, 121 – здоровый ребенок), использовались современные диагностические методы, результаты подвергнуты статистическому анализу и сопоставлены с имеющимися в литературе данными.

Результаты исследования внедрены в практическую работу Центра липидологии для детей, кардиологического, эндокринологического, педиатрического отделений ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», педиатрических отделений ГАУЗ «Городская детская больница №1» г. Казани, Центра липидологии, кардиологических отделений ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани, в практику научной и учебной работы кафедры госпитальной педиатрии, кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Данные, полученные в ходе выявления и обследования детей с СГХС, были внесены в Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) в Российской Федерации, а также в FHSC Global FH Registry (Глобальный регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией Европейского Общества Атеросклероза).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях Всероссийского, международного уровней, в том числе на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием (г. Санкт-Петербург, 2018), юбилейном Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2018» (г. Москва, 2018), конгрессах Европейского общества атеросклероза EAS (г. Лиссабон, 2018; г. Маастрихт, 2019; онлайн, 2020; онлайн 2021), Европейском совещании по гипертензии и защиты сердечно-сосудистой системы (г. Барселона, 2018), собрании Европейского липопротеинового клуба ELC (г. Тутцинг, 2018), XIV Международной

Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва 2019), Межрегиональной научно-практической конференции «Педиатрия сегодня: итоги и перспективы» (г. Нижний Новгород, 2019), XI Всероссийском семинаре по детской кардиологии, посвященном памяти профессора Н. А. Белоконь (г. Самара, 2019), Европейском педиатрическом конгрессе (г. Дублин, 2019), конгрессе Европейского общества кардиологов ESC (онлайн, 2020), конгрессе Европейских академий педиатрических обществ ЕАРС (онлайн, 2020), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященной 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (г. Москва, 2020), Всероссийской мультимедийной конференции с международным участием, посвященной диагностике и лечению орфанных заболеваний (онлайн, 2021), V Инновационном Петербургском медицинском форуме (г. Санкт-Петербург, 2022), XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2023).

Научная работа явилась призёром (I место) в конкурсе молодых учёных на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием, (г. Санкт-Петербург, 2018 г.), призёром (Диплом II степени) в конкурсе молодых ученых на 20-м Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (г. Москва, 2019).

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы состояла в комплексном подходе к изучению состояния сердечно-сосудистой системы у детей с семейной гиперхолестеринемией, включавшей исследование особенностей липидного профиля, функции эндотелия, маркеров воспаления, структурно-функционального состояния сердца и артериальных сосудов. Обзор научной литературы, посвященной теме исследования, проведен на основе изучения российских и зарубежных печатных и электронных источников информации. Исследования, направленные на достижение задач исследования, осуществлялись как общенаучными, так и специфическими методами. При выполнении работы использовались биохимические, генетические, функциональные, ультразвуковые и статистические методы исследования. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 31 научная работа, включая 21 статью в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства

науки и высшего образования РФ (в том числе 9 публикаций в журналах, входящих в базу цитирования SCOPUS), получено 3 патента на изобретение.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 231 странице компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстрированного материала. Работа иллюстрирована 48 таблицами, 33 рисунками. Список литературы включает 259 источника, из которых 29 – отечественных и 230 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России №38-033-2020; гранта, предоставляемого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (договор №1/22-6 от 15.07.2022); ведомственной программы Министерства здравоохранения Республики Татарстан при поддержке Правительства Республики Татарстан «Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у лиц трудоспособного возраста и членов их семей с целью снижения смертности от болезней системы кровообращения» (приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан № 771 от 15.04.2019).

Работа выполнена на клинической базе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», ГАУЗ «ГКБ № 7 им. М. Н. Садыкова» г. Казани в период с 2017 по 2023 гг. В соответствии с поставленными задачами в исследование были включены 243 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет (медиана 11 [7,0 – 15,0]), из них 122 ребенка с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», вошедшие в основную группу (рисунок 1). Контрольную группу составил 121 здоровый ребенок. Дети контрольной и основной групп были подразделены на 3 возрастные подгруппы: 5–7 лет, 8–12 лет, 13–17 лет. Изучаемые группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Критерии включения пациентов в основную группу: возраст пациента от 5 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, установленный диагноз «Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии» в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по семейной гиперхолестеринемии 2018 г., основанными на критериях Simon Broome Registry, информированное согласие на участие в проводимом исследовании детей и/их родителей.

Критерии не включения пациентов в основную группу: несоответствие возраста, основные заболевания/состояния, а также лекарственные препараты, которые могут обуславливать вторичное повышение ХС ЛПНП.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Объем обследования детей включал **общие методы**: сбор жалоб и анамнестических данных (беседа с родителями, сбор сведений из медицинской карты амбулаторного больного, истории развития ребенка (форма №112)), объективный осмотр (антропометрия, измерение массы и длины тела, оценка физического развития в соответствии со стандартами ВОЗ об исследовании физического развития детей (WHO Growth Reference), измерение артериального давления (АД)).

Специальные методы исследования

Забор крови проводили натощак, после 12-часового голодания. Уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС ЛПНП определяли в сыворотке крови с помощью набора реактивов F. Hoffman La Roche (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария).

Содержание уровня эндотелина-1 в сыворотке определяли методом ИФА на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Finland, 2008) с помощью набора реагентов ELISA фирмы «BioMedica» (Австрия) (Каталоговый № 442-0082Н). Определение количественного уровня суммарной концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови оценивалась методом ИФА на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Finland, 2008) с помощью тестового набора Total NO/Nitrite/Nitrate Assay «R&D Systems» (США) (Каталоговый № KGE001). Количественное определение аполипопротеина А1 (АпоА1), аполипопротеина В (АпоВ), липопротеина (а) (Лп(а)), высокочувствительного С-реактивного белка (ВЧСРБ) проводилось иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе Beckman Coulter AU5800 с использованием набора реактивов Apolipoprotein A, Apolipoprotein B, Lp (a) Ultra, CRP Latex («Beckman Coulter» (США)).

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась на аппарате Fukuda Denshi Cardimax FX- 8222 в 12-ти отведениях при скорости движения ленты 50 мм/с, эхокардиография (ЭХО-КГ) - на аппарате «Philips Affiniti 70» (США) с использованием секторного датчика S5-1 по стандартной методике. Суточное мониторирование артериального давления выполнялось на аппарате BPLab® Standard A (ООО «Пётр Телегин», г. Н. Новгород). Для определения параметров ригидности сосудистой стенки был использован аппарат BPLab® Standard A (ООО «Пётр Телегин», г. Н. Новгород) с программным обеспечением Vasotens® 24 Stiffness. Измерение потокзависимой вазодилатации плечевой артерии проводилось на аппарате Philips affinity 70 (США) с использованием линейного датчика L-12-3 (3-12 МГц) по методике Celermajer D.S., 1992. При проведении ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов шеи с помощью ультразвукового сканера Philips affinity 70 (США) оценивалась толщина

комплекса интима-медиа (тКИМ) общей сонной артерии (ОСА) с использованием линейного датчика L-12-3 по методике Pignoli P. (1986) в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения QApps.

Генетическое тестирование проводилось с использованием кастомной таргетной панели, которая включала 5 генов, отвечающих за развитие моногенной формы семейной гиперхолестеринемии - ген рецептора липопротеина низкой плотности (LDLR), аполипопротеина В (APOB), пропротеинконвертазы субтилизин/кексина 9 (PCSK9), адаптера рецептора липопротеина низкой плотности (LDLRAP1), аполипопротеина Е (APOE).

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация были реализованы в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ и визуализация полученных результатов проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95%-й ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Теснота связи оценивалась по шкале Чеддока. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от

факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Доля учтенных в регрессионной модели факторов определялась с помощью коэффициента детерминации R². Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования изменений количественных показателей в динамике использовался тест Фридмана (для post hoc анализа – тест Уилкоксона с поправкой Холма для множественных сравнений). Для анализа переменных с повторными наблюдениями для одного пациента использовались смешанные регрессионные модели. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для оценки дискриминативных характеристик соотношения АпоВ/АпоА1 оценивалась площадь под ROC кривой с соответствующим 95% доверительным интервалом. Оценка порога оптимального порогового значения соотношения АпоВ/АпоА1 использовалась J-статистика Юдена. Пошаговый отбор (метод исключения) переменных в прогностическую модель осуществлялся на основании информационного критерия Акаике (AIC). Отобранные предикторы включались в линейную регрессионную с log-трансформацией зависимой переменной. Для контроля мультиколлинеарности предикторов использовался фактор инфляции дисперсии (VIF).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнез и клиническая характеристика обследуемых детей

Анализ семейного анамнеза детей с СГХС выявил 100% отягощенность по ССЗ у мужчин до 55 лет, у женщин до 60 лет. Среди родственников первой линии родства отягощенная наследственность по отцовской линии составила 84,1%, по материнской линии – 9,1%. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 84% (102) родителей, атеросклероз брахиоцефальных артерий имели 89% (109), острое нарушение мозгового кровообращения по атеротромботическому типу 6,6% (8). Следует отметить, что острый коронарный синдром (ОКС) перенесли 39% (47) родителей, при этом медиана возраста первого эпизода ОКС составила 39,0 (37,0–44,5) лет. Реваскуляризация миокарда в виде аортокоронарного шунтирования была проведена 17% (21) родителей. Наличие у себя ксантоматоза кожи отметили 9,8% (12). В то время как у родителей контрольной группы аналогичных событий в анамнезе отмечено не было.

Генетическое тестирование с использованием кастомной таргетной панели, включающей гены LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, APOE, выявило наличие мутаций, ответственных за развитие моногенной формы гетерозиготной СГХС у 86 (70,5%) детей. Из них мутации в гене LDLR были обнаружены у 73 (85,0%) пациентов, в гене APOB – у 10 (11,6%), в гене PCSK9 – у 3 (3,4%).

Анализ физического развития включенных в исследование детей в разрезе возрастных подгрупп 5-7 лет, 8-12 лет, 13-17 лет не выявил статистически значимых различий по возрасту, полу, росту и весу среди участников основной и контрольной групп, что свидетельствует об отсутствии отличий физического развития детей с СГХС от общей популяции.

Анализ липидограммы обследованных детей показал увеличение ОХ, ХС ЛПНП в группе СГХС, что является характерным для данного заболевания (таблица 1). Наряду с этим, выявлено повышение ХС ЛПВП ($p < 0,0001$), триглицеридов ($p < 0,05$) у детей основной группы в сравнении со здоровыми сверстниками, при этом данное увеличение не является патологическим и укладывается в референсные интервалы для детского возраста.

Таблица 1 – Липидный профиль обследуемых детей, Ме (Q_1 - Q_3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	p
ОХ, ммоль/л	3,60 (3,30–4,10)	7,30 (6,96–7,74)	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 (1,10–1,27)	1,30 (1,10–1,40)	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,20 (1,90–2,43)	5,20 (4,90–5,77)	<0,0001
ТГ, ммоль/л	1,00 (0,78–1,20)	1,10 (0,90–1,30)	0,0175
Индекс атерогенности	1,89 (1,54 – 2,22)	4,55 (3,84 – 5,31)	<0,0001

Анализ возрастных особенностей липидного профиля выявил увеличение уровней ОХ и ХС ЛПНП у пациентов с СГХС во всех возрастных подгруппах в сравнении с участниками контрольной группы аналогичного возраста. Показатель ХС ЛПВП был значимо повышен при СГХС по сравнению с контрольной группой в группе 5-7 лет ($1,27 \pm 0,21$ ммоль/л и $1,16 \pm 0,23$ ммоль/л соответственно, $p = 0,0328$) и 8-12 лет ($1,34 \pm 0,21$ ммоль/л и $1,16 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно, $p < 0,0001$). При оценке триглицеридов было выявлено повышение значений у детей СГХС в группе 13-17 лет относительно участников контрольной группы ($0,89$ ($0,68$ – $1,12$) ммоль/л против $1,10$ ($1,00$ – $1,30$) ммоль/л, $p = 0,0002$).

По данным ЭКГ значимо чаще у детей с СГХС относительно контрольной группы встречались синусовая тахикардия – у 6,5% (в контрольной группе – 1,6% ($p = 0,021$)), миграция водителя ритма по предсердиям - у 7,3%, (в контрольной группе 2,5% ($p = 0,018$)), нарушения проводимости, в т.ч. укорочение PQ-интервала – у 11,4% (в контрольной группе 3,3% ($p = 0,033$)).

В настоящем исследовании всем детям было проведена ЭХО-КГ с оценкой 35 показателей (в двухмерном режиме, М и доплеровском режимах). Статистически значимых различий параметров между исследуемыми группами

выявлено не было. Однако, у 12,2% детей с СГХС индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) превышал значения 95-го перцентиля, при этом не достигая 99 перцентиля, что позволяет выделить данных пациентов в группу риска по формированию гипертрофии миокарда ЛЖ.

По результатам суточного мониторирования артериального давления у 4,9% (6) детей с СГХС была впервые выявлена лабильная артериальная гипертензия. В группе пациентов с СГХС отмечалось статистически значимое увеличение значений систолического АД (САД) за сутки (109,0 мм рт. ст.), в дневное (113,0 мм рт. ст.) и ночное время (98,0 мм рт. ст.) относительно САД здоровых детей (105,0 мм рт. ст., $p=0,008$; 111,0 мм рт. ст., $p=0,037$; 94,0 мм рт. ст., $p=0,010$ соответственно). Анализ циркадной организации суточного профиля выявил статистически значимые отличия между группами по диастолическому АД (ДАД). У 77,6 % детей с СГХС зарегистрировано снижение пациентов с *dippers* по ДАД относительно здоровых участников (91,6%, $p=0,025$) и увеличение пациентов *non-dippers* по ДАД до 22,4% по сравнению с группой контроля (8,4%, $p=0,014$).

Оценка уровня липидных и воспалительных маркеров в сыворотке крови у детей с семейной гиперхолестеринемией

У пациентов с СГХС выявлена сформированная дисаполипопротеинемия, характеризующаяся увеличением проатерогенных частиц АпоВ в сыворотке крови (таблица 2) и снижением антиатерогенных АпоА1 (таблица 3) относительно детей контрольной группы. Выявленные изменения были зарегистрированы начиная с возраста 5-7 лет у детей и не менялись в зависимости от возраста.

Таблица 2 – Концентрация АпоВ у обследуемых детей (мг/дл), Ме (Q_1 - Q_3)

Когорта	Контрольная группа	СГХС	p
Когорта в целом	68,0 (58,0–77,0)	98,0 (87,2–110,0)	<0,0001
1) 5-7 лет	70,0 (58,0–81,0)	101,0 (91,2–112,5)	<0,0001
2) 8-12 лет	69,0 (64,0–77,0)	92,5 (85,8–107,5)	<0,0001
3) 13-17 лет	63,0 (55,0–72,0)	100,0 (89,0–109,8)	<0,0001
p	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$	–

Таблица 3 – Концентрация АпоА1 у обследуемых детей (мг/дл), Ме (Q₁-Q₃)

Когорта	Контрольная группа	СГХС	p
Когорта в целом	128,0 (119,0–140,0)	118,0 (110,2–127,0)	<0,0001
1) 5-7 лет	128,0 (121,0–134,5)	118,0 (110,0–125,5)	0,0006
2) 8-12 лет	126,0 (119,0–138,0)	120,5 (114,5–130,0)	0,0009
3) 13-17 лет	128,0 (119,0–141,0)	118,0 (109,2–125,0)	0,0009
p	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₁₋₃ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₁₋₃ >0,05	–

Был проведен расчет соотношения АпоВ/АпоА1 и его сравнительный анализ в исследуемых группах. Выявлено, что у детей с СГХС изучаемое соотношение было значимо выше относительно здоровых детей (0,83 и 0,51 соответственно, $p < 0,0001$). С целью диагностики СГХС в детском возрасте с использованием соотношения АпоВ/АпоА1 нами была построена ROC-кривая. В качестве дискриминативных характеристик рассчитывалась площадь под кривой с соответствующим 95% доверительным интервалом. Для оценки порога оптимального порогового значения соотношения АпоВ/АпоА1 использовалась J-статистика Юдена. Оптимальный порог соотношения АпоВ/АпоА1, определенного по J-статистике Юдена, составил 0,645 с чувствительностью - 92,6%, специфичностью – 86 % (рисунок 2). Полученное соотношение может быть использовано в качестве диагностического критерия гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей в возрасте 5-17 лет включительно (патент № 2793517).

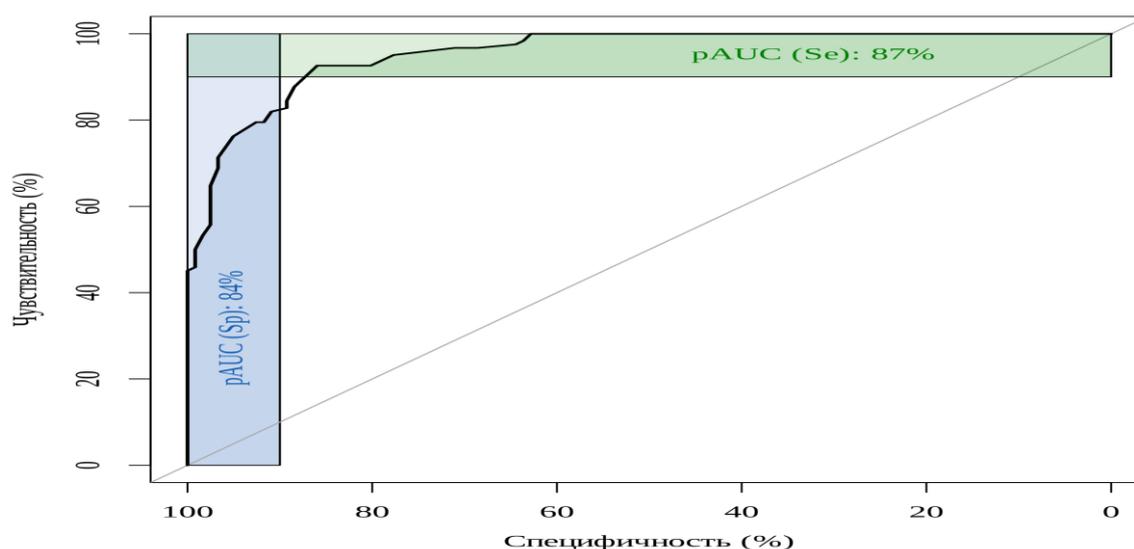


Рисунок 2 – Чувствительность и специфичность соотношения АпоВ/АпоА1 для диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Одним из важных факторов атерогенеза, на сегодняшний день, является липопротеин (а) (Lampsas S., 2023). Было выявлено повышение уровня Лп(а) у пациентов с СГХС (14,8 мг/дл) по сравнению с детьми контрольной группы (10,8 мг/дл, $p = 0,0002$). Проведенный индивидуальный анализ содержания Лп(а) в сыворотке крови среди детей основной группы показал, что 14,7% (18) детей имели повышение Лп(а) более 30 мг/дл, при этом у 4-х из них показатель был более 50 мг/дл. Статистический анализ выявил, что вероятность увеличения уровня Лп(а) > 30 мг/дл у детей с СГХС была выше в среднем в 3,5 раза (95% ДИ: 1,14; 10,33, $p = 0,0239$) при наличии у них отягощенного семейного анамнеза ранних ОКС среди родителей.

В качестве одного из маркеров высокого риска сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза используется определение высокочувствительного С-реактивного белка (Suhett L. G., 2019). Выявлено, что у детей с СГХС отмечается повышение концентрации ВЧСРБ в 3,9 раза (1,3 мг/л) по сравнению с участниками контрольной группы (0,33 мг/л, $p < 0,0001$). При сравнении уровня ВЧСРБ между группами в зависимости от возраста значимое увеличение было зарегистрировано при СГХС во всех возрастных подгруппах (рисунок 3). При этом среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией 36,8% (45) детей имели уровень ВЧСРБ от 1 до 3 мг/л, что соответствует средней степени риска развития субклинического атеросклероза согласно данным Американской ассоциации сердца (Anderson T. J., 2016), а 16,3% (20) детей имели высокую степень риска значение ВЧСРБ которых превышало 3мг/л.

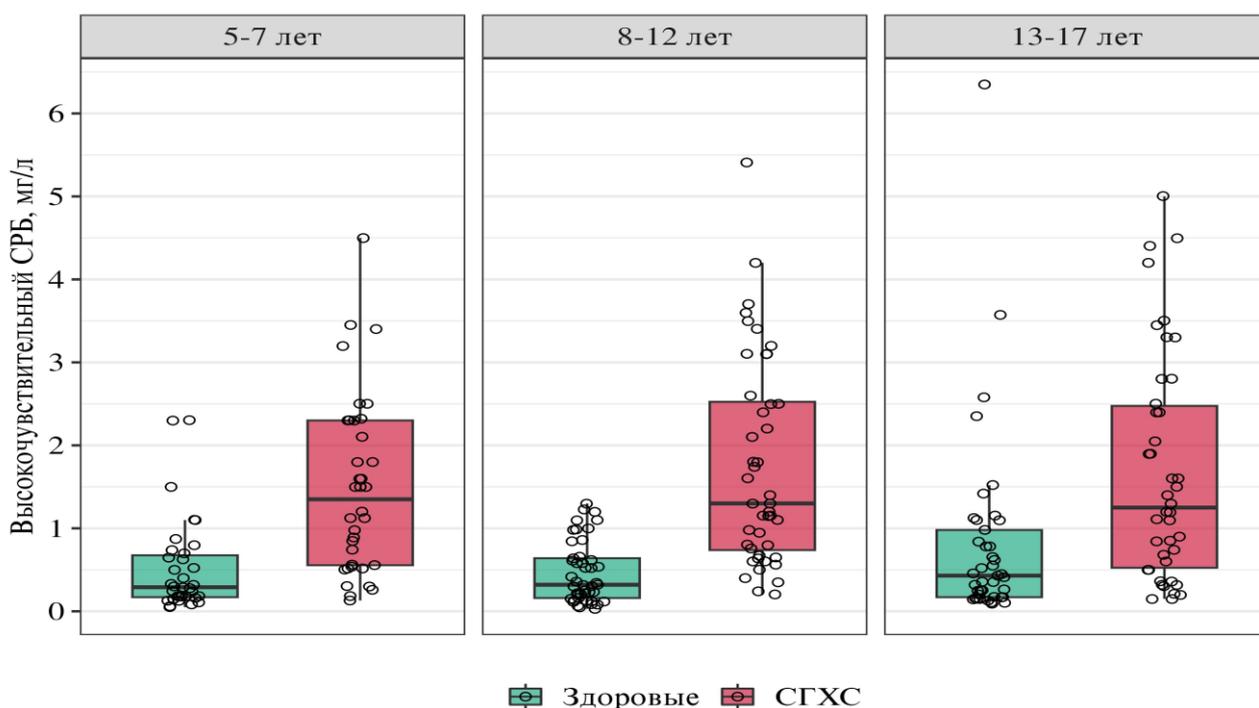


Рисунок 3 – Концентрация ВЧСРБ у обследуемых детей в зависимости от возраста

***Состояние функции эндотелия при семейной гиперхолестеринемии
в детском возрасте***

Наряду с липидными и воспалительными маркерами, влияющими на формирование атеросклеротического процесса, в настоящее время эндотелиальная дисфункция и развитие в последующем сосудистого ремоделирования признаны неотъемлемыми звеньями сердечной недостаточности как финального этапа сердечно-сосудистого континуума. В настоящем исследовании выявлено, что семейная гиперхолестеринемия сопровождается повышением уровня эндотелина-1 в сыворотке крови в 4,2 раза (0,215 фмоль/мл) относительно контрольной группы (0,051 фмоль/мл, $p < 0,0001$). При оценке уровня эндотелина-1 в разрезе возрастных подгрупп зарегистрировано, что у детей 5-7 лет различия в показателях эндотелина-1 основной (0,066 (0,024–0,201) фмоль/мл) и контрольной групп (0,048 (0,031–0,076) фмоль/мл) значимо не различались ($p = 0,2847$) (таблица 4). Статистически значимые отличия были установлены в возрастных группах 8-12 лет и 13-17 лет и характеризовались увеличением концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов СГХС по сравнению со здоровыми сверстниками.

Таблица 4 – Концентрация эндотелина-1 и оксида азота у детей исследуемых групп в зависимости от возраста, Ме (Q₁-Q₃)

Когорта	Эндотелин-1, фмоль/мл		p ¹	Оксид азота мкмоль/л		p
	Контрольная группа n=121	СГХС n=122		Контрольная группа n=121	СГХС n=122	
1) 5-7 лет	0,048 (0,031–0,076)	0,066 (0,024–0,201)	0,2847	27,0 (21,5-33,0)	54,5 (34,2-75,0)	<0,0001
2) 8-12 лет	0,051 (0,032–0,068)	0,231 (0,095–0,374)	<0,0001	36,0 (31,0-46,0)	61,0 (48,0-89,8)	<0,0001
3) 13-17 лет	0,054 (0,029–0,075)	0,369 (0,214–0,572)	<0,0001	35,0 (29,0-39,0)	74,0 (51,0-105,0)	<0,0001
p	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₁₋₃ >0,05	P ₁₋₂ =0,0027 P ₂₋₃ =0,0142 P ₁₋₃ =0,0001	–	P ₁₋₂ <0,0001 P ₂₋₃ =0,2097 P ₁₋₃ =0,0092	P ₁₋₂ =0,2754 P ₂₋₃ =0,2446 P ₁₋₃ =0,0326	–

У здоровых детей не выявлено внутригрупповых различий между участниками 5-7 лет, 8-12 лет и 13-17 лет по уровню эндотелина-1. У пациентов с СГХС напротив, зарегистрированы различия между возрастными группами: минимальные значения показателя отмечались в группе 5-7 лет, далее увеличиваясь и достигая максимального уровня к 13-17 годам (см. таблицу 4).

Анализ содержания оксида азота в сыворотке крови показал увеличение его концентрации в группе с СГХС в 1,9 раза относительно контрольной группы (63,0 мкмоль/л и 33,0 мкмоль/л соответственно, $p < 0,0001$). При этом у пациентов с СГХС зарегистрировано увеличение содержания оксида азота во всех возрастных группах в сравнении со здоровыми сверстниками.

Корреляционный анализ выявил значимые корреляционные связи концентрации эндотелина-1, оксида азота и уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП и возрастом обследуемых детей (таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционные связи эндотелина-1, оксида азота

Показатели	ρ Спирмена [95% ДИ]	p
Эндотелин-1		
Общий холестерин	0,43 [0,32; 0,52]	<0,0001
ХС ЛПНП	0,35 [0,24; 0,46]	<0,0001
Оксид азота		
Общий холестерин	0,51 [0,41; 0,60]	<0,0001
ХС ЛПНП	0,51 [0,41; 0,60]	<0,0001

«Золотым стандартом» оценки функции эндотелия является измерение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (Lewandowski P., 2014). Проведено исследование ПЗВД среди детей среднего (8-12 лет) и старшего возраста (13-17) как в основной, так и в контрольной группах. При сравнительном анализе было обнаружено значимое снижение показателей потокзависимой вазодилатации в группе детей с СГХС ($9,09 \pm 1,78\%$) по сравнению со здоровыми участниками исследования ($9,79 \pm 1,39\%$), $p = 0,0299$. Анализ ПЗВД в зависимости от возраста показал статистически значимое снижение у пациентов СГХС в возрасте 8-12 лет и 13-17 лет ($9,68 \pm 1,43\%$ и $8,51 \pm 1,92\%$ соответственно) относительно значений здоровых детей аналогичного возраста ($9,76 \pm 1,31\%$ и $9,81 \pm 1,48\%$ соответственно). Следует отметить, что ПЗВД у пациентов СГХС в группе 13-17 лет ($8,51 \pm 1,92\%$) была ниже в сравнении с группой 8-12 лет ($9,68 \pm 1,43\%$), $p = 0,0107$. Среди здоровых участников зависимости ПЗВД от возраста не выявлено.

При проведении корреляционного анализа зарегистрирована обратная связь между показателями потокзависимой вазодилатации и эндотелином-1 ($r = (-0,23)$, $p = 0,0084$) (рисунок 4).

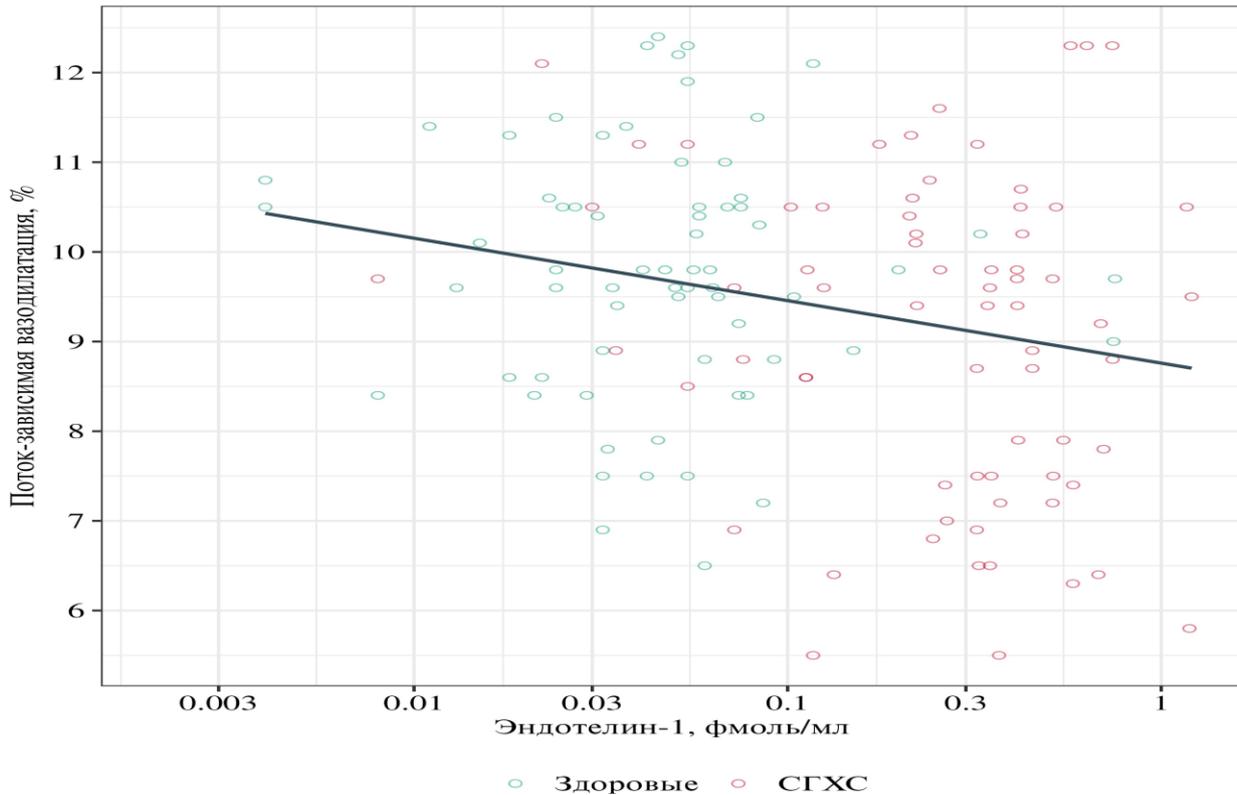


Рисунок 4 – Корреляция между эндотелином-1 и потокзависимой вазодилатацией плечевой артерии

Диагностика сосудистого ремоделирования при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте

В качестве оценки маркёров структурно-морфологических изменений сосудистой стенки нами был выполнен анализ показателей артериальной ригидности и ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи с оценкой толщины комплекса интима-медиа с целью ранней диагностики субклинического атеросклеротического поражения.

Для изучения артериальной ригидности у больных СГХС был проведен сравнительный анализ скорости распространения пульсовой волны в аорте (СПВ), времени распространения отраженной волны, индекса аугментации, максимальной скорости нарастания давления с аналогичными показателями у здоровых детей. Было выявлено статистически значимое увеличение средней СПВ до 5,40 (4,12–8,83) м/с и максимальной до 7,50 (6,62–10,50) м/с СПВ среди детей основной группы относительно аналогичных показателей участников контрольной группы (4,80 (3,90–5,50) м/с и 6,80 (6,00–7,50) м/с соответственно, $p < 0,05$) (рисунок 5).

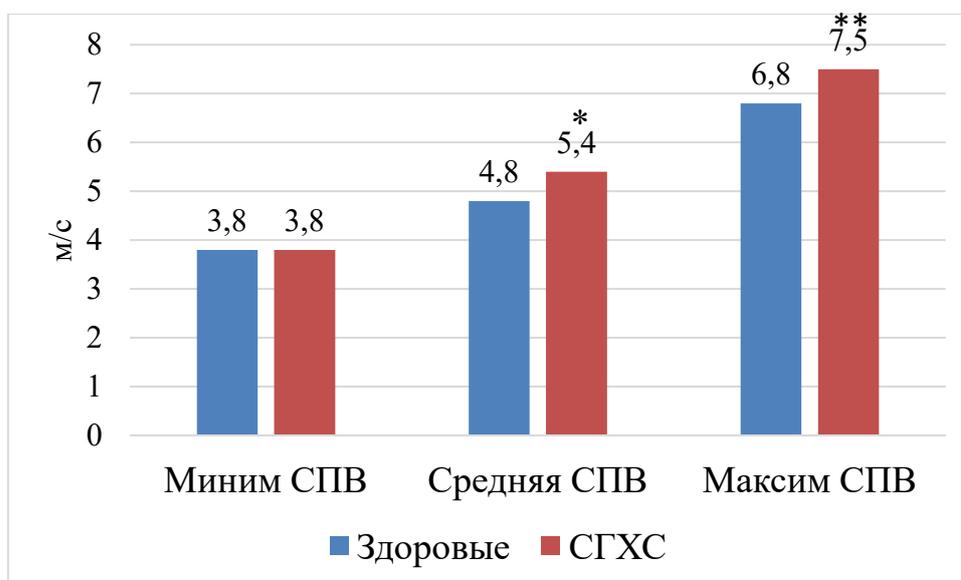


Рисунок 5 – Минимальная, средняя и максимальная скорость распространения пульсовой волны в аорте (миним СПВ, средняя СПВ, максим СПВ) у детей основной и контрольной групп. *Примечание.* * - $p=0,0011$, ** - $p<0,0001$

Заслуживают внимания результаты сравнения показателей СПВ в зависимости от возраста. Выявлено, что основные различия СПВ зафиксированы между участниками основной и контрольной групп в возрасте 13-17 лет (таблица б). Среди детей этой возрастной подгруппы пациенты СГХС имели значимо высокие уровни минимальной, средней и максимальной СПВ по сравнению со здоровыми сверстниками.

При проведении сравнительного анализа зависимости средней СПВ от возраста детей внутри основной и контрольной групп было выявлено, что у здоровых детей средняя СПВ была выше у детей 13-17 лет (5,80 (5,00–6,40) м/с) относительно показателей детей 8-12 лет (4,90 (4,40–5,30) м/с) и 5-7 лет (3,80 (3,50–4,15) м/с), $p<0,05$. Аналогичные результаты были получены и в основной группе: средняя СПВ у пациентов СГХС в возрасте 13-17 лет (9,60 (8,67–10,47) м/с) была статистически значимо выше в сравнении с пациентами 8-12 лет (4,95 (4,00–6,12) м/с, $p<0,05$) и 5-7 лет (4,20 (3,58–4,53) м/с, $p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии различий средней СПВ в зависимости от возраста: самые низкие значения средней СПВ отмечались в группе 5-7 лет, самые высокие среди детей 13-17 лет. Данная динамика была характерна как для участников контрольной, так и основной групп.

Таблица 6 – Минимальная, средняя и максимальная скорость распространения пульсовой волны в аорте у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста, м/с, Me(Q1-Q3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	p
5-7 лет			
Минимальная СПВ (сутки), м/с	3,0(2,75-3,5)	3,4(2,9-3,6)	0,0846
Средняя СПВ (сутки), м/с	3,8 (3,5–4,15)	4,2 (3,58–4,53)	0,1649
Максимальная СПВ (сутки), м/с	6,2(5,9-6,5)	6,85(5,88-7,32)	0,0169
8-12 лет			
Минимальная СПВ (сутки), м/с	3,8(3,5-4,2)	3,85(3,3-4,5)	0,5987
Средняя СПВ (сутки), м/с	4,9 (4,40–5,30)	4,95 (4,00–6,12)	0,5461
Максимальная СПВ (сутки), м/с	6,8(6,00-7,3)	7,1(6,25-7,88)	0,0923
13-17 лет			
Минимальная СПВ (сутки), м/с	4,1(3,8-4,5)	4,2(3,73-5,3)	<0,0001
Средняя СПВ (сутки), м/с	5,8 (5,00–6,40)	9,6 (8,67–10,47)	<0,0001
Максимальная СПВ (сутки), м/с	7,5(7,0-9,3)	12,2(10,43-13,35)	<0,0001

Проведенное нами ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи с оценкой толщины комплекса интима-медиа детям основной и контрольной групп выявило значимое увеличение тКИМ в группе детей с СГХС относительно контроля (рисунок 6). Сравнительный анализ тКИМ правой и левой ОСА не показал значимых отличий, в связи с чем далее рассчитывалось усредненное значение.

В зависимости от возраста было зарегистрировано, что тКИМ значимо не отличалась между пациентами СГХС и здоровыми участниками в группе 5-7 лет (таблица 7). Однако, начиная с 8-12 лет наблюдается увеличение тКИМ у пациентов с СГХС по сравнению со здоровыми сверстниками. Анализ показателей тКИМ выявил особенности тКИМ в обеих группах участников: самые низкие значения отмечались в группе 5-7 лет, самые высокие в 13-17 лет.

Исследование тКИМ в зависимости от пола не выявило статистически значимых отличий как в основной, так и в контрольной группах.

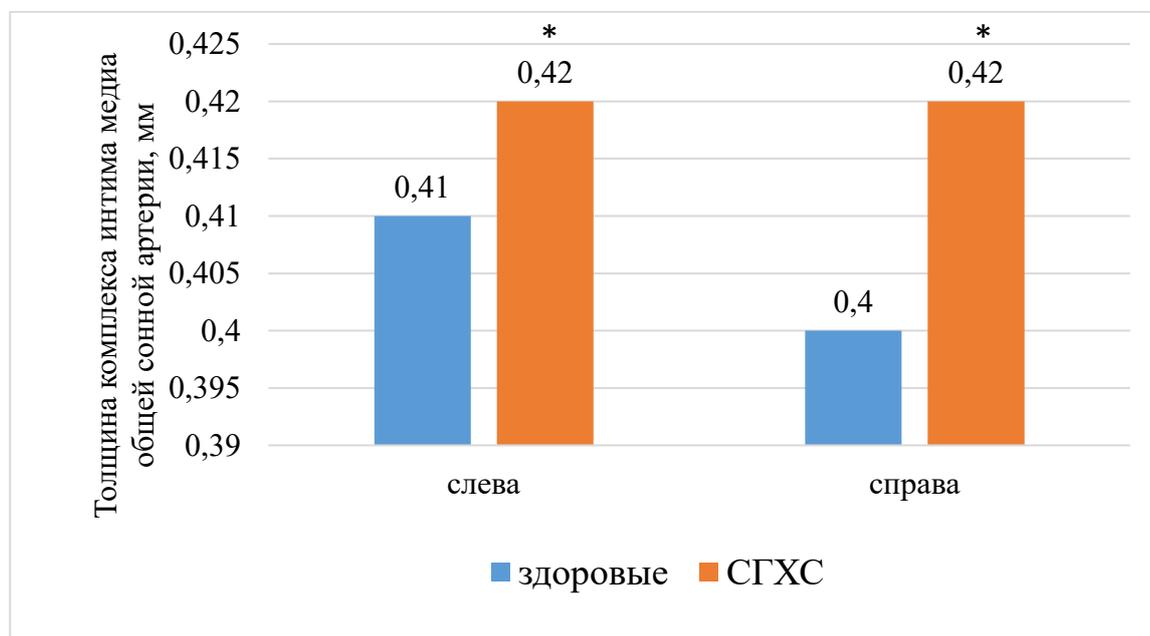


Рисунок 6 – Толщина комплекса интима медиа правой и левой общей сонной артерии у исследуемых групп детей. *Примечание.* * - $p < 0,0001$

Таблица 7 – Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, мм, М [95% ДИ]

Когорта	Контрольная группа	СГХС	P ¹
Когорта в целом	0,407 [0,401; 0,414]	0,430 [0,424; 0,437]	<0,0001
1. 5-7 лет	0,379 [0,370; 0,388]	0,389 [0,381; 0,398]	0,0935
2. 8-12 лет	0,410 [0,402; 0,418]	0,435 [0,427; 0,443]	<0,0001
3. 13-17 лет	0,429 [0,421; 0,438]	0,460 [0,452; 0,469]	<0,0001
P²	P ₁₋₂ <0,0001 P ₂₋₃ =0,0028 P ₁₋₃ <0,0001	P ₁₋₂ <0,0001 P ₂₋₃ <0,0001 P ₁₋₃ <0,0001	—

В результате проведенного корреляционного анализа установлены однонаправленные корреляционные связи средней СПВ, тКИМ с возрастом, уровнем общего холестерина и ХС ЛПНП, эндотелином, АпоВ, соотношением АпоВ/АпоА1, ВЧСРБ (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа связи средней СПВ, тКИМ с возрастом и лабораторными показателями

Показатель	Средняя СПВ М[95%ДИ]		тКИМ М[95%ДИ]	
	ρ Спирмена	р	ρ Спирмена	р
Возраст	0,69 [0,62; 0,75]	<0,0001	0,74 [0,68; 0,79]	<0,0001
ОХ, ммоль/л	0,26 [0,14; 0,37]	<0,0001	0,30 [0,18; 0,41]	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,09 [-0,22; 0,03]	0,1506	-0,03 [-0,15; 0,10]	0,6704
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,14 [0,01; 0,26]	0,0348	0,19 [0,07; 0,31]	0,0024
ТГ, ммоль/л	0,10 [-0,03; 0,22]	0,1265	-0,01 [-0,13; 0,12]	0,9258
Эндотелин, фмоль/л	0,28 [0,16; 0,39]	<0,0001	0,32 [0,20; 0,43]	0,0001
Оксид азота, мкмоль/л	0,27 [0,14; 0,38]	<0,0001	0,30 [0,18; 0,41]	0,0001
Лп(а), мг/дл	-0,07 [-0,20; 0,05]	0,2457	-0,02 [-0,15; 0,11]	0,7499
АпоА1, мг/дл	-0,08 [-0,21; 0,04]	0,2042	-0,13[-0,25; -0,01]	0,0385
АпоВ, мг/дл	0,15 [0,03; 0,28]	0,0157	0,17 [0,04; 0,29]	0,0081
АпоВ/АпоА1	0,17 [0,04; 0,29]	0,0084	0,20 [0,07; 0,31]	0,0023
ВЧСРБ, мг/л	0,15 [0,03; 0,27]	0,0171	0,24 [0,12; 0,36]	0,0002

Проспективное 3-хлетнее исследование структурно-функционального состояния сосудов

Проспективное 3-х летнее исследование тКИМ общей сонной артерии и средней СПВ (средСПВ) у детей основной и контрольной групп включало 4 визита с интервалом 11-13 месяцев (средний интервал 12 месяцев). Выявлено, что средСПВ у пациентов с СГХС на каждом визите была значимо выше относительно детей контрольной группы (таблица 9). При этом статистически значимая разница отмечалась как на первом визите, так и на каждом последующем.

Анализ внутригрупповых отличий показателей средней СПВ от визита к визиту за 3 года наблюдения выявил, что у детей контрольной группы изучаемый показатель значимо увеличивался от 4,8 м/с до 5,3 м/с ($p < 0,0001$). Динамика

показателей средней СПВ у детей с СГХС также прогрессировала от 5,4 м/с до 6,15 м/с ($p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о линейной динамике увеличения показателей СПВ на протяжении 3-х лет наблюдения, характерной для обеих групп.

Таблица 9 – Динамика средней СПВ в аорте у детей основной и контрольной групп, м/с, Me(Q1-Q3)

Период	Контрольная группа	СГХС	p
Визит 1	4,80 (3,90–5,50) n=121	5,40 (4,12–8,83) n=122	0,0011
Визит 2	4,90 (4,20–5,70) n=93	5,40 (4,40–8,30) n=108	0,0002
Визит 3	5,10 (4,40–5,80) n=89	5,80 (4,70–7,80) n=109	0,0002
Визит 4	5,30 (4,70–6,00) n=99	6,15 (4,90–8,00) n=100	<0,0001
p	$P_{1-2} < 0,0001$ $P_{2-3} < 0,0001$ $P_{3-4} < 0,0001$ $P_{1-4} < 0,0001$	$P_{1-2} < 0,0001$ $P_{2-3} < 0,0001$ $P_{3-4} < 0,0001$ $P_{1-4} < 0,0001$	

В возрасте 5-7 лет сравнительная оценка средней СПВ между детьми контрольной и основной группы не выявила статистически значимых отличий как на первом (3,8 м/с и 4,2 м/с соответственно, $p = 0,1649$), так и на втором визите (4,07 м/с и 4,34 м/с соответственно, $p = 0,0644$) (рисунок 7). На последующих визитах в данной возрастной группе зарегистрировано, что средняя СПВ у пациентов с СГХС была статистически значимо выше относительно показателей контрольной группы ($p < 0,05$) и составила 4,57 м/с и 4,81 м/с соответственно, в контроле - 4,23 м/с и 4,45 м/с, соответственно.

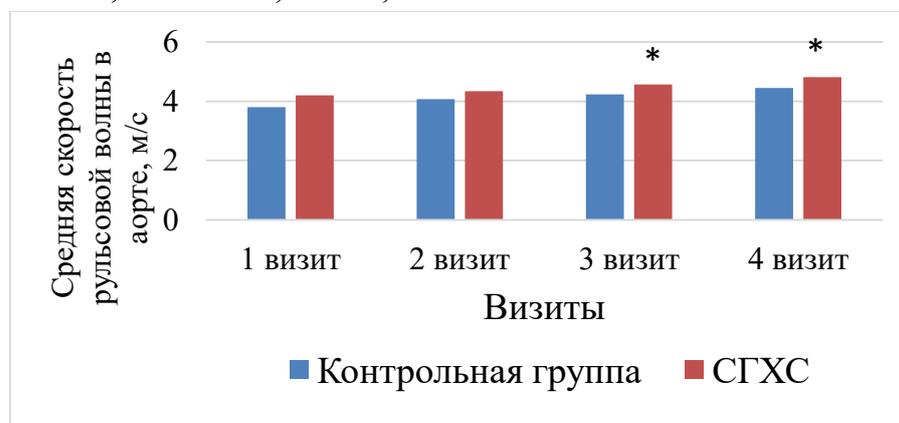


Рисунок 7 – Динамика средней скорости распространения пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 5-7 лет. * - $p < 0,05$

В группе 8-12 лет на первом визите показатели средСПВ не имели статистически значимых отличий между участниками контрольной и основной групп (4,9 м/с и 4,95 м/с, $p=0,5461$) (рисунок 8). Через год наблюдения (на втором визите) средСПВ у детей с СГХС (5,79 м/с) стала значимо выше относительно контрольной группы (4,97 м/с, $p=0,0035$). Аналогичная значимая разница сохранялась на 3-м визите и составила в контрольной группе 5,2 м/с, в группе СГХС 6,44 м/с ($p<0,0001$) и на 4-м визите (5,34 м/с и 7,21 м/с, $p<0,0001$ соответственно).

Анализируя значения средСПВ детей 13-17 лет выявлено, что как на первом, так и на каждом последующем визите, данный показатель был выше у пациентов с СГХС относительно контрольной группы (рисунок 9). В контрольной группе средСПВ на визитах составила 5,8 м/с, 5,86 м/с, 6,09 м/с и 6,28 м/с, в основной группе – 9,6 м/с, 10,36 м/с, 11,05 м/с и 11,93 м/с соответственно ($p<0,0001$).

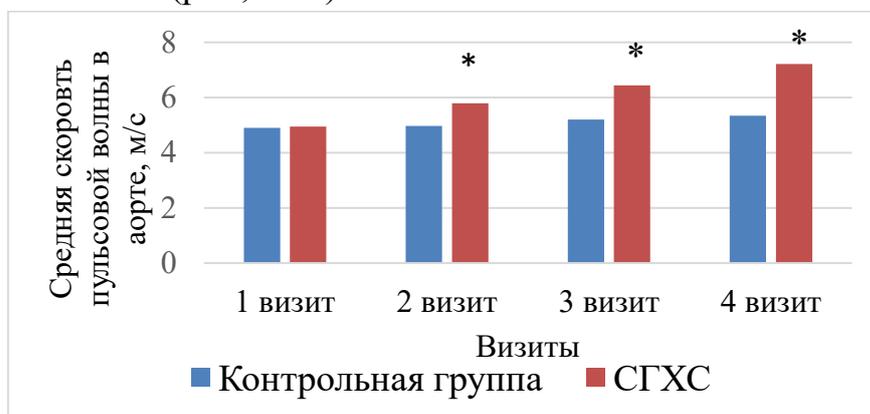


Рисунок 8 – Динамика средней скорости распространения пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 8-12 лет. * - $p<0,05$

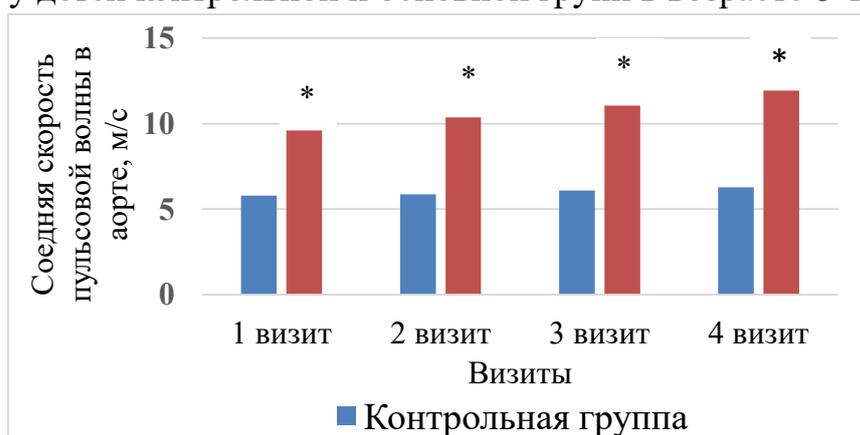


Рисунок 9 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 13-17 лет. * - $p<0,0001$

Проведенный индивидуальный анализ динамических значений средней СПВ показал, что если при базовом измерении среди пациентов СГХС увеличение средней СПВ выше 97 перцентиля зарегистрировано у 53,4 % детей,

то к концу 3 года наблюдения отклонения зарегистрированы уже в 72,0 % случаев ($p < 0,05$). За 3-х летний период у 18 пациентов выявлена отрицательная динамика в виде увеличения артериальной жесткости, отражением которой является превышение референсных значений СПВ.

Среднегодовой прирост средней СПВ в контрольной группе составил 0,169 м/с (95% ДИ: 0,133; 0,205, $p < 0,0001$), в то время у пациентов с СГХС был значимо выше 0,559 м/с (95% ДИ: 0,437; 0,642, $p < 0,0001$). В зависимости от возраста, изучаемый показатель был выше у пациентов с СГХС во всех возрастных группах (таблица 10). При этом в контрольной группе прирост происходил достаточно равномерно, в то время как у детей с СГХС значительный прирост отмечался с возраста 8-12 лет.

Анализ половых различий средней СПВ не выявил статистически значимых различий в зависимости от пола как при первом визите, так и в динамике.

Таблица 10 – Среднегодовой прирост средней СПВ у детей исследуемых групп (по результатам 3-х летнего проспективного исследования), м/с, М[95%ДИ]

Среднегодовой прирост средней СПВ	5-7 лет	8-12 лет	13-17 лет	p
Контрольная группа	0,185 [0,162; 0,208]	0,172 [0,154; 0,190]	0,150 [0,114; 0,185]	$P_{5-7\text{лет}-8-12\text{лет}}=0,3671$ $P_{8-12\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,2513$ $P_{5-7\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,1079$
СГХС	0,233 [0,222; 0,243]	0,701 [0,670; 0,732]	0,728 [0,638; 0,819]	$P_{5-7\text{лет}-8-12\text{лет}} < 0,0001$ $P_{8-12\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,4327$ $P_{5-7\text{лет}-13-17\text{лет}} < 0,0001$
p	0,0002	<0,0001	<0,0001	

Проведенное проспективное исследование тКИМ выявило увеличение значений для детей обеих групп, характерное для всех визитов (таблица 11). При этом у пациентов с СГХС показатели тКИМ были статистически значимо выше относительно здоровых сверстников как при базовом измерении, так и при динамическом наблюдении.

Среднегодовой прирост тКИМ в группе здоровых детей составил 0,005 мм/год (95% ДИ: 0,004; 0,006), в группе СГХС был значимо выше - 0,009 мм/год (95% ДИ: 0,006; 0,008, $p < 0,0001$).

Особый интерес представляют сведения о динамике изменения тКИМ ОСА относительно референсных значений у детей с СГХС за 3 года наблюдения. При проведении УЗДГ сосудов шеи на первом визите превышение нормативных показателей тКИМ ОСА >75 перцентилля отмечалось в 57,3% случаев, через 3 года наблюдения увеличение тКИМ отмечалось у 70,5% пациентов ($p < 0,05$). У

19 пациентов с СГХС через 3 года зафиксирована отрицательная динамика в виде превышения тКИМ >75 возрастного перцентиля. Следует подчеркнуть, что изучаемая когорта пациентов с СГХС не получала гиполипидемическую терапию.

Таблица 11 – Динамика тКИМ у детей исследуемых групп, мм, М[95%ДИ]

Визиты	Толщина комплекса интима медиа общей сонной артерии, мм, М[95%ДИ]		p
	Контрольная группа	СГХС	
1 визит	0,406 [0,330; 0,481] n=121	0,429 [0,354; 0,504] n=122	<0,0001
2 визит	0,408 [0,333; 0,483] n=109	0,434 [0,358; 0,509] n=117	<0,0001
3 визит	0,414 [0,338; 0,489] n=109	0,442 [0,367; 0,518] n=111	<0,0001
4 визит	0,421 [0,345; 0,496] n=106	0,449 [0,374; 0,524] n=111	<0,0001
p	$P_{1\text{визит}-2\text{ визит}} < 0,0001$ $P_{2\text{визит}-3\text{ визит}} < 0,0001$ $P_{3\text{визит}-4\text{ визит}} < 0,0001$ $P_{1\text{визит}-4\text{ визит}} < 0,0001$	$P_{1\text{визит}-2\text{ визит}} < 0,0001$ $P_{2\text{визит}-3\text{ визит}} < 0,0001$ $P_{3\text{визит}-4\text{ визит}} < 0,0001$ $P_{1\text{визит}-4\text{ визит}} < 0,0001$	

Нами проведен сравнительный анализ 3-х летних динамических значений тКИМ с учетом возрастной подгруппы. В когорте детей 5-7 лет статистически значимых отличий тКИМ между детьми контрольной и основной групп на первом визите, так и на последующих выявлено не было. В группе 8-12 лет и 13-17 лет зарегистрировано увеличение тКИМ у пациентов с СГХС относительно контрольной группы, выявленное при базовом измерении и которое сохранялось на всех последующих визитах. Анализ динамики тКИМ показал ряд отличий в группе СГХС 13-17 лет относительно предыдущих возрастных подгрупп, которые характеризовалась значимым приростом не только при сравнении первого и четвертого визитов, но и на каждом визите относительно предыдущего.

С целью оценки зависимости показателей сосудистого ремоделирования от комплекса факторов, представленных анамнестическими, лабораторными и инструментальными данными, среди больных семейной гиперхолестеринемией были построены прогностические регрессионные модели. Для отбора предикторов в многофакторную линейную модель для средней скорости пульсовой волны и толщины комплекса интима-медиа использовался отбор с исключением на основании информационного критерия Акаике (AIC).

Для средней СПВ скорректированный коэффициент детерминации R^2 составил 69%. В результате было получено следующее уравнение:

$$Y_{\text{срСПВ}} = 0,594 + 0,525 \times X_{\text{Возраст}} - 0,246 \text{ (для мальчиков)} - 1,128 \times X_{\text{ХС ЛПВП}} + 1,195 \times X_{\text{ТГ}} + 1,239 \times X_{\text{Эндотелин-1}},$$

где $Y_{\text{срСПВ}}$ – средняя скорость пульсовой волны (м/с), $X_{\text{Возраст}}$ – возраст (полных лет), $X_{\text{ХС ЛПВП}}$ – содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови (ммоль/л), $X_{\text{ТГ}}$ – содержание ТГ в сыворотке крови (ммоль/л), $X_{\text{Эндотелин-1}}$ – содержание эндотелина в сыворотке крови (фмоль/мл).

Для тКИМ коэффициент детерминации R^2 составил 42%. В результате было получено следующее уравнение:

$$\text{тКИМ} = 0,329 + 0,005 \times X_{\text{Возраст}} + 0,009 \text{ (для мальчиков)} + 0,007 \times X_{\text{ВЧСРБ}} + 0,001 \times X_{\text{ММЛЖ}},$$

где $X_{\text{Возраст}}$ – возраст (полных лет), $X_{\text{ВЧСРБ}}$ – содержание высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови (мг/л), $X_{\text{ММЛЖ}}$ – масса миокарда левого желудочка (гр).

На основе полученных в проспективном исследовании результатов разработана модель прогнозирования утолщения комплекса интима-медиа, являющейся объективным признаком субклинического атеросклероза. С помощью пошагового отбора переменных в итоговую прогностическую модель вошли следующие показатели: возраст, уровень общего холестерина, оксида азота, концентрация высокочувствительного С-реактивного белка, значения среднего ДАД, средней СПВ, nondipper САД. Модель характеризовалась коэффициентом детерминации $R^2 = 0,53$ в отношении показателей тКИМ через 1 год, $R^2 = 0,52$ через 2 года и $R^2 = 0,48$ через 3 года, средняя квадратическая ошибка прогнозов составила 0,001. Разработана прогностическая номограмма (рисунок 10). Для оценки ожидаемой тКИМ необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам. Далее, используя график, представленный на рисунке 11, с учетом полученной суммы баллов можно спрогнозировать ожидаемое значение тКИМ через 1, 2, 3 года.

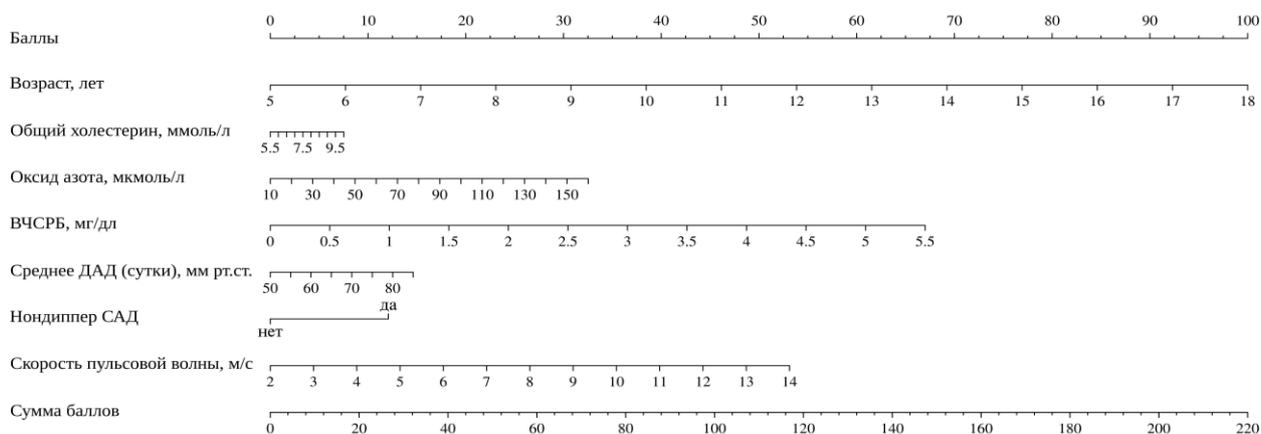


Рисунок 10 – Номограмма, построенная на основе прогностической модели

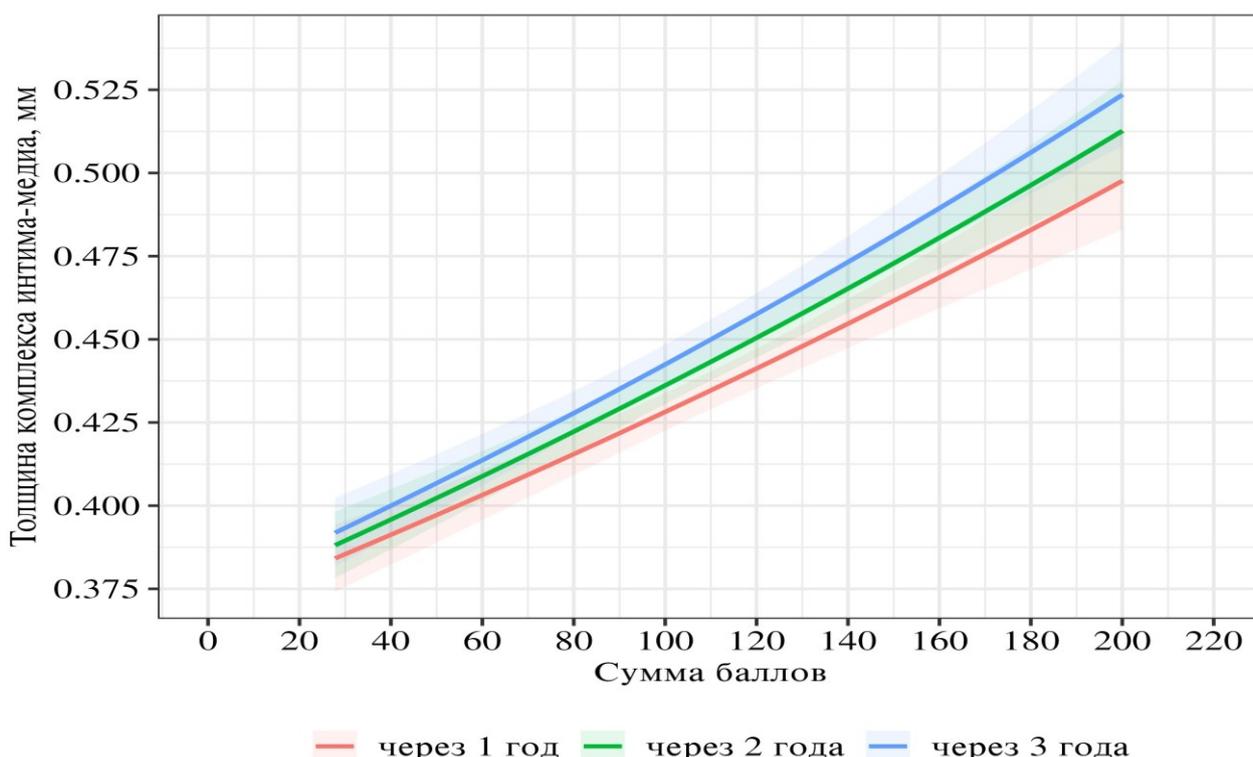


Рисунок 11 – Прогностические значения тКИМ в зависимости от количества полученных баллов у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 5-17 лет через 1, 2, 3 года

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии, совместным рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза, у детей с гетерозиготной СГХС начало липидснижающей терапии должно рассматриваться с 8-10 лет при гетерозиготной форме СГХС. Для лечения в качестве препаратов первой линии рекомендованы статины.

В исследование со статинами вошли 37 пациентов с СГХС в возрасте 10-17 лет включительно, которые были разделены на 2 подгруппы. Первую составили 20 детей (средний возраст 13,0 [11,2-14,8] лет), не получающих липидснижающую терапию, эта группа была обозначена как «СГХС статин-», вторую - 17 детей (средний возраст 13,2 [12,0-15,1] лет), которым была назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином – «СГХС статин+».

С целью оценки эффективности гиполипидемической терапии первый визит после старта лечения проводился через 8 ± 4 недели, далее 1 раз в 3 месяца на первом году наблюдения, 1 раз в 6 месяцев на 2 и 3 году наблюдения. В настоящем исследовании назначалась липидснижающая терапия с использованием аторвастатина в стартовой дозе 10 мг.

Результаты исследования липидного профиля показали, что уже на первом визите (8 ± 4 недели) зарегистрировано значимое снижение уровня ХС ЛПНП на 34% ($p=0,003$) в группе пациентов с СГХС, принимающих аторвастатин,

сохраняющееся на протяжении всех 3-х лет наблюдения. Целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у всех 17 пациентов этой группы. В группе, лечение которых не включало лекарственную терапию, уменьшение уровня ХС ЛПНП зарегистрировано не было ($p=0,9521$).

Анализируя показатели ХС ЛПВП отмечено значимое увеличение его уровня на 3 визите (6 месяцев) на фоне терапии аторвастатином до 1,42 (1,15-1,56) ммоль/л, далее этот уровень сохранялся и на 9 визите - к концу 3го года наблюдения, составляя 1,43 (1,21-1,61) ммоль/л. В группе пациентов, не получающих статины, показатели ХС ЛПВП не демонстрировали динамики и оставались от визита к визиту на протяжении всех 3-х лет наблюдения на прежнем уровне. Что касается динамики уровня триглицеридов, статистически значимых отличий в зависимости от назначенного лечения выявлено не было.

Анализируя динамику структурно-функционального состояния артериальных сосудов в группе пациентов, не принимающих статины, было выявлено статистически значимое увеличение тКИМ с 0,448 мм до 0,47 мм ($p<0,0001$). В группе пациентов с СГХС, получающих аторвастатин, через 3 года статистически значимых различий не отмечалось (0,449 мм при базовом измерении, 0,46 мм через 3 года, $p>0,05$) (рисунок 28). Среднегодовой прирост тКИМ в группе «СГХС статин-» составил 0,007 мм (95% ДИ: 0,004; 0,008), у пациентов «СГХС статин+» был значимо ниже и составил 0,004 мм/год (95% ДИ: 0,000; 0,007, $p<0,0001$).

При изучении влияния липидснижающей терапии на другую важную характеристику функционального состояния сосудов – артериальную жесткость, был выявлен статистически значимый прирост средней скорости пульсовой волны в аорте обеих группах независимо от проводимой терапии.

Таким образом, результаты, полученные в ходе комплексного проспективного лабораторно-инструментального исследования детей с гетерозиготной СГХС, позволяют объединить метаболизм липидного обмена, систему функции эндотелия и воспаление в единую патогенетическую цепь. Хроническое воздействие гиперхолестеринемии с одной стороны оказывает влияние на эндотелий сосудов, вызывая преобладание вазоконстрикции над вазодилатацией, с другой - через процессы окисления липидов и воздействие высокочувствительного С-реактивного белка способствует формированию воспалительного процесса на уровне артериальной стенки, результатом которого является утолщение КИМ, зарегистрированное нами в возрасте 8-12 лет. В свою очередь, структурные изменения стенки сосуда приводят к изменению эластичности и увеличению артериальной ригидности к 13-17 годам. Итогом этого мультифакториального процесса в будущем может быть атеросклероз и артериальная гипертензия (рисунок 12).

Патогенетическая цепь формирования сердечно-сосудистых нарушений у детей с гетерозиготной СГХС



Рисунок 12 – Патогенетическая цепь формирования сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с гетерозиготной СГХС в детском возрасте

При этом выявленные изменения при СГХС формируются уже в дошкольном возрасте, непрерывно прогрессируют и достигают максимума у подростков. Полученные результаты обусловили существование закономерных различий в стратегии ведения данной когорты пациентов в детском возрасте и позволили научно обосновать разработанную нами программу наблюдения за пациентами с гетерозиготной СГХС в детском возрасте (таблица 12).

Таблица 12 – Программа наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста

Когорта	Консультация специалиста/обследование	Кратность/периодичность
Пациенты с СГХС независимо от возраста	1. Осмотр педиатра/кардиолога (антропометрия, измерение АД, физикальный осмотр-ксантомы, липоидная дуга роговицы, сбор семейного анамнеза, оценка факторов риска ССЗ ¹)	1 раз в год
	2. Липидограмма	1 раз в год
	3. Измерение ApoA1, ApoB, соотношения ApoB/ApoA1 в сыворотке крови	Однократно при постановке на учет

Продолжение таблицы 12

Когорта	Консультация специалиста/обследование	Кратность/периодичность
	4. Измерение высокочувствительного С- реактивного белка в сыворотке крови	Однократно при постановке на учет
	5. Измерение липопротеина (а)	Однократно при постановке на учет
Пациенты с СГХС в возрасте 5-7 лет	1. Эхокардиография, электрокардиограмма	Однократно в данный возрастной период
Пациенты с СГХС в возрасте 8-12 лет	1. Измерение эндотелина-1, оксида азота в сыворотке крови	Однократно в данный возрастной период
	2. Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии	Однократно в данный возрастной период
	3. Эхокардиография, электрокардиограмма	Однократно в данный возрастной период
	4. УЗДГ сосудов шеи с оценкой тКИМ общей сонной артерии	1 раз в 2 года
	5. Оценка скорости пульсовой волны в аорте	Однократно в данный возрастной период

Выводы

1. У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией относительно здоровых сверстников установлены сдвиги в показателях липидного обмена в сыворотке крови: снижение уровня аполипопротеина А1 ($p < 0,0001$), увеличение значений аполипопротеина В ($p < 0,0001$), соотношения аполипопротеин В/аполипопротеин А1 ($p < 0,0001$), липопротеина (а) ($p < 0,0001$), которые не имеют возрастных различий.
2. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови у детей гетерозиготной СГХС в 3,9 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$) и не зависит от возраста. Увеличение ВЧСРБ более 1 мг/л выявлено у 36,8% пациентов с гетерозиготной СГХС, выше 3мг/л - у 16,3%, что соответствует средней и высокой степени риска развития субклинического атеросклероза соответственно.
3. Установлено наличие эндотелиальной дисфункции у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая сопровождалась увеличением концентрации эндотелина-1 в 4,2 раза ($p < 0,0001$), повышением уровня оксида азота в 1,9 раз ($p < 0,0001$), снижением потокзависимой вазодилатации плечевой артерии в 1,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Максимальное увеличение значений эндотелина-1 в 5,5 раз ($p = 0,0001$) и оксида азота в 1,3 раза ($p = 0,0326$) выявлены в группе детей 13-17 лет. Выявлена отрицательная корреляция между ПЗВД и эндотелином-1 ($r = (-0,23)$, $p = 0,0084$).
4. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией выявлены признаки сосудистого ремоделирования, характеризующиеся увеличением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии с 8-12 лет, повышением средней скорости распространения пульсовой волны в аорте с 13-17 лет относительно здоровых сверстников. Не отмечается половых различий толщины комплекса интима-медиа и средней скорости распространения пульсовой волны в аорте в детском возрасте.
5. По результатам 3-х летнего проспективного наблюдения установлено, что в детском возрасте средняя СПВ и тКИМ увеличиваются как в контрольной, так и в основной группах, однако среднегодовой прирост средней СПВ у пациентов с СГХС в 3,3 раза выше относительно контрольной группы (0,559 м/с и 0,169 м/с, соответственно, $p < 0,001$), среднегодовой прирост тКИМ в 1,8 раз выше по сравнению со здоровыми сверстниками (0,009 мм и 0,005 мм, соответственно, $p < 0,001$). За время наблюдения среди пациентов с СГХС увеличилась доля лиц с признаками сосудистого ремоделирования в виде патологических показателей средней СПВ с 53,4% до 72,0% ($p < 0,05$) и тКИМ с 57,3% до 70,5 % ($p < 0,05$).
6. Показатели корреляционного анализа выявили однонаправленный характер связей между средней скоростью распространения пульсовой волны, толщиной

комплекса интима-медиа и возрастом, уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП, эндотелином, аполипопротеином В, соотношением аполипопротеин В/аполипопротеин А1, высокочувствительным С-реактивным белком ($p < 0,05$). Разработанная балльная шкала, включающая параметры липидного обмена, воспаления, эндотелиальной функции, артериальной ригидности, давления, возраст ребенка, позволяет рассчитать тКИМ на период до 3-х лет для прогнозирования риска развития субклинического атеросклероза.

7. Применение аторвастатина у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 10-17 лет способствует снижению уровня ХС ЛПНП на 34% ($p < 0,05$), среднегодового прироста толщины комплекса интима медиа до 0,004 мм/год. Не выявлено влияния терапии аторвастатином на динамику средней скорости распространения пульсовой волны в аорте в течение 3-х летнего периода наблюдения.

8. Разработана программа наблюдения для ранней диагностики осложнений сердечно-сосудистой системы, персонифицированного подхода к профилактике и терапии у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, включающая исследование показателей липидного профиля, функции эндотелия, маркера воспаления, структурно-функциональных параметров сердца и артерий с учетом возрастных периодов.

Практические рекомендации

1. Для получения объективной и полной картины формирования и прогрессирования процессов ремоделирования в сосудистом русле у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендовано комплексное обследование с оценкой толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и артериальной ригидности.

2. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендовано проведение ультразвукового исследования сосудов шеи с оценкой тКИМ общей сонной артерии для детей в возрасте 8-12 лет – 1 раз в 2 года, в 13-17 лет – 1 раз в год, анализа артериальной ригидности с измерением скорости распространения пульсовой волны в аорте в возрасте 8-12 лет – однократно, в 13-17 лет – 1 раз в год.

3. Рекомендовано использование предложенной шкалы прогнозирования толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии для индивидуального подхода к детям с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и выявления лиц, имеющих высокий риск развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

4. Рекомендовано назначение аторвастатина пациентам с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с возраста 10 лет для снижения ХС ЛПНП, замедления прогрессирования сосудистого ремоделирования.

5. Рекомендовано внедрить в работу педиатров, детских кардиологов разработанную программу наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая включает сроки мониторинга основных параметров липидного спектра (ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, липопротеина (а)), функции эндотелия (эндотелин-1, оксид азота, потокзависимая вазодилатация плечевой артерии), маркера воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок), структурно-функциональных 189 характеристик сердечно-сосудистой системы (толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, скорость распространения пульсовой волны в аорте) в зависимости от возраста.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в продолжении изучении влияния факторов липидного метаболизма, воспаления на формирование сердечно-сосудистой патологии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Представляется актуальным проведение проспективных исследований по изучению сосудистого ремоделирования с учетом генетических особенностей при семейной гиперхолестеринемии начиная с детского возраста, с целью оптимизации схем патогенетической терапии. Определение гено-фенотипических особенностей на ранних сроках заболевания может дать новые сведения о риск-стратификации пациентов с СГХС, будет способствовать расставлению акцентов при проведении таргетной терапии, что позволит добиться снижения осложнений и летальности в данной когорте пациентов.

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации
Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Садыкова, Д. И. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 119-123 (Scopus, K1).
2. Оценка толщины комплекса интима - медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, И. В. Леонтьева, Е. С. Сладникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 152-154 (Scopus, K1).
3. Сахарный диабет и семейная гиперхолестеринемия у ребенка - реальность? / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, И. В. Леонтьева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 88-91 (Scopus, K1).
4. Галимова, Л. Ф. Неинвазивные подходы к диагностике изменений сосудистой стенки у детей / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 51-54 (ВАК, K2).
5. Садыкова, Д. И. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Сладникова // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 124-128 (ВАК, K1).
6. Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и других маркеров функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, И. В. Леонтьева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 169-175 (Scopus, K1).
7. Применение статинов при семейной гиперхолестеринемии у детей / Д. И. Садыкова, М. А. Школьников, Л. Ф. Галимова, Е. С. Сладникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 139-144 (Scopus, K1).
8. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Сладникова, Н. Э. Усова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 191-196 (Scopus, K1).
9. Изменение скорости пульсовой волны в аорте у детей с семейной гиперхолестеринемией / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Сладникова, Д. И. Марапов // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 640-647 (Scopus, K1).
10. Патент № 2730982 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/00, А61В 5/107. Способ прогнозирования риска атеросклеротического поражения

сосудов у детей на основании оценки толщины комплекса интима-медиа: № 2019135245: заявл. 01.11.2019: опубл. 26.08.2020 / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Р. Р. Галимов; заявитель, патентобладатель Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Галимов Р. Р.

11. Семейная гиперхолестеринемия: каскадный скрининг по пути "ребенок-родитель" / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Сладникова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 4. – С. 342-345 (ВАК, К3).

12. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан / Д. И. Садыкова, А. И. Зиятдинов, С. А. Сенек [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – № 1(42). – С. 52-58 (ВАК, К1).

13. Роль липопротеина(а) в формировании сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Сладникова [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 9. – С. 73-76 (ВАК, К2).

14. Анализ приверженности терапии статинами среди детей с семейной гиперхолестеринемией: результаты 3-летнего проспективного исследования / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Е. С. Сладникова [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 81-85 (ВАК, К2).

15. Оценка глобальной, сегментарной продольной деформации левого желудочка и функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Т. П. Макарова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 5. – С. 33-43 (ВАК, К2).

16. Состояние эндотелиальной функции у детей с семейной гиперхолестеринемией / Д. И. Садыкова, Е. С. Сладникова, Л. Ф. Галимова [и др.] // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 11/12. – С. 60-65 (ВАК, К2).

17. Артериальная жесткость при семейной гиперхолестеринемии: есть ли риски в детском возрасте? / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Сладникова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 2. – С. 44-49 (Scopus, К2).

18. Региональный опыт проведения универсального скрининга на общий холестерин у детей / Д. И. Садыкова, А. А. Камалова, Р. Ф. Рахмаева [и др.] // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 4-5. – С. 104-108 (ВАК, К2).

19. Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы / Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова, Л. Ф. Галимова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 231-240 (Scopus, К1).

20. Патент № 2793517 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/145, G01N 33/49. Способ диагностики гетерозиготной формы семейной

гиперхолестеринемии в детском возрасте: № 2022105039: заявл. 25.02.2022: опубл. 04.04.2023 / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Слестникова [и др.]; заявитель, патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

21. Патент № 2797120 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/022, А61В 5/285, G01N 33/49. Способ прогнозирования средней скорости пульсовой волны у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: № 2022107121: заявл. 18.03.2022: опубл. 31.05.2023 / Е. С. Слестникова, Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, Г. М. Файзрахманова; заявитель, патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации в других изданиях

22. Hypercholesterolemia and diabetes mellitus type I: clinical case / L. F. Galimova, D. I. Sadykova, A. R. Shakirova [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 275. – P. 201.

23. Lipid profile in children with illnesed heredity in cardiovascular pathology / D. I. Sadykova, I. Leontieva, N. Khasanov [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, No. e-S1. – P. 157.

24. Sadykova, D. I. Changes in aortic stiffness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia / D. I. Sadykova, L. F. Galimova, E. S. Slastnikova // Atherosclerosis. – 2019. – Vol. 287. – P. 104. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.302.

25. Исследование ригидности сосудистой стенки у детей из семей с отягощённым анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям / Е. С. Слестникова, Д. И. Садыкова, И. В. Леонтьева, Л. Ф. Галимова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № S2. – С. 35-36.

26. The level of lipoprotein (a) a predictor of subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolemia who are not receiving lipid-lowering therapy / L. F. Galimova, D. I. Sadykova, E. S. Slastnikova, N. E. Usova // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 315. – P. 143.

27. Study of hemostasis in children with dyslipidemia / N. E. Usova, D. I. Sadykova, L. F. Galimova, E. S. Slastnikova // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 315. – P. 215.

28. Прогностическое значение ультразвукового и функционального исследования сосудов при семейной гиперхолестеринемии / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Слестникова, Н. Э. Усова // Российский кардиологический

журнал. – 2020. – Т. 25, № S2. – С. 25.

29. Endothelium function in children with heterozygous familial hypercholesterolemia / E. S. Slastnikova, D.I. Sadykova, **L.F. Galimova** [et. al.]. // *Atherosclerosis*. – 2022. – Vol. 355. – P. 1.

30. Pheno-genotypic features of family hypercholesterolemia in children / D.I. Sadykova, E. S. Slastnikova, **L.F. Galimova** [et. al.]. // *Atherosclerosis*. – 2022. – Vol. 355. – P. 121.

31. Reverse cascade screening in the diagnosis of familial hypercholesterolemia / **L.F. Galimova**, D.I. Sadykova, E.S. Slastnikova [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2022. – Vol. 355. – P. 142–143.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АпоА1 – аполипопротеин А1
АпоВ – аполипопротеин В
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ДИ – доверительный интервал
ДАД – диастолическое артериальное давление
Лп(а) – липопротеин (а)
ЛЖ – левый желудочек
МаксСПВ – максимальная скорость распространения пульсовой волны в аорте
МинимСПВ – минимальная скорость распространения пульсовой волны в аорте
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОСА – общая сонная артерия
ОХ – общий холестерин
ПЗВД – потокзависимая вазодилатация
СГХС – семейная гиперхолестеринемия
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СПВ – скорость распространения пульсовой волны в аорте
СредСПВ – средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
тКИМ – толщина комплекса интима-медиа
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ХС ЛПВП- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭХО-КГ – эхокардиография
АРОВ – аполипопротеин В
АРОЕ – аполипопротеин Е
LDLR – рецептор липопротеина низкой плотности
LDLRAP1 – адаптера рецептора липопротеина низкой плотности
PCSK9 – протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9